

R.11843
T 932

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

**TITULO: ESTUDIO DE UTILIZACION SOBRE LA PROFILAXIS
TROMBOEMBOLICA. EVALUACION DE LA INTERVENCION.**

Tesis Doctoral presentada por:

José Luis Pérez Blanco.

Sevilla, Mayo 1996.

25 785673



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y RADIOLOGÍA
AVDA. SÁNCHEZ PIZJUÁN, 4
41009 SEVILLA
TELÉFONO Y FAX (95) 437 05 78

JUAN RAMON CASTILLO FERRANDO, PROFESOR TITULAR DE FARMACOLOGIA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.
JAIME TORELLO ISERTE, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE FARMACOLOGIA CLINICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO DE SEVILLA

C E R T I F I C A N: Que la memoria titulada: "ESTUDIO DE UTILIZACION SOBRE LA PROFILAXIS TROMBOEMBOLICA. EVALUACION DE LA INTERVENCION", realizada por el Licenciado D. JOSE LUIS PEREZ BLANCO, para optar al grado de Doctor, ha sido llevada a cabo bajo nuestra dirección.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos su presentación para que sea juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste firmamos el presente en Sevilla a Veinticuatro de Mayo de Mil Novecientos Noventa y Seis.

185

162

Elisa Marhuenda

ELISA MARHUENDA REQUENA, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA,
TECNOLOGIA FARMACEUTICA Y FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE FARMACIA
DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

C E R T I F I C A: Que la Tesis "ESTUDIO DE
UTILIZACION SOBRE LA PROFILAXIS TROMBOEMBOLICA.
EVALUACION DE LA INTERVENCION", ha sido realizada por
el Licenciado en Farmacia D. JOSE LUIS PEREZ BLANCO,
bajo la Dirección de los Dres. JUAN RAMON CASTILLO
FERRANDO Y JAIME TORELLO ISERTE y la Tutoría de la
Dra. CATALINA BUENESTADO ROMERO.

Y para que así conste firmo el presente en Sevilla
a Veinticuatro de Mayo de Mil Novecientos Noventa y Seis,

Elisa Marhuenda

DEDICATORIA

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS:

A los Servicios de Farmacia y de Farmacología
Clínica del Hospital Universitario Virgen del
Rocío, y especialmente por su colaboración, a:

- . M^a Dolores García.
- . M^a Luisa Valdivia.
- . M^a del Mar Oblaré.
- . Encarnación Carvajal.
- . M^a Carmen Montero.
- . Inmaculada Rubio.
- . José Manuel González.
- . Nicolás Cortés.
- . Octavio Fernández.

INDICE

1. INTRODUCCION.....	3
1.1. ESTUDIOS DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS.....	4
1.1.1. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos.....	7
1.1.2. Auditorías terapéuticas.....	11
1.2. LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA.....	18
1.2.1. Embolismo pulmonar y síndrome postrombótico.....	22
1.2.2. Factores de riesgo de la trombosis venosa profunda.....	26
1.2.3. Medidas profilácticas.....	36
1.2.3.1. Métodos físicos.....	39
1.2.3.2. Métodos farmacológicos.....	42
a) Heparinas.....	42
b) Heparinas de bajo peso molecular....	46
c) Antiagregantes.....	54
d) Dextranos.....	55
e) Antiacoagulantes orales.....	56
f) Otros fármacos.....	57
2. PLANTEAMIENTO.....	61
3. PACIENTES Y METODO.....	65
3.1. DISEÑO.....	66
3.2. TAMAÑO DE MUESTRA.....	68
3.3. SELECCION DE LA MUESTRA Y RECOGIDA DE DATOS.....	70
3.4. ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	76
3.5. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION Y METODO ESTADISTICO.....	78
3.6. INTERVENCION.....	78
3.7. REEVALUACION.....	80

4. RESULTADOS.....	83
4.1. RESULTADOS (PRE-INTERVENCION).....	84
4.1.1. Utilización de métodos profilácticos (pre-intervención).....	88
4.2. RESULTADOS (POST-INTERVENCION).....	91
4.2.1. Utilización de métodos profilácticos (post-intervención).....	95
4.3. COMPARACION DE LOS RESULTADOS (FASES DE PRE Y POST-INTERVENCION).....	98
4.3.1. Utilización de métodos profilácticos (pre y post-intervención).....	103
4.3.2. Utilización de profilaxis según el tipo de paciente (pre y post-intervención).....	107
5. DISCUSION.....	123
5.1. CRONOGRAMA.....	124
5.2. RECOGIDA DE LA INFORMACION.....	124
5.3. INFRAUTILIZACION.....	126
5.4. INTERVENCION ACTIVA O MEDIDAS CORRECTIVAS.....	128
5.5. PROTOCOLO DE RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	131
5.6. VALORACION DE LA INTERVENCION.....	132
5.7. DIRECCIONALIDAD DE LA INTERVENCION.....	134
5.8. UTILIZACION DE LA PROFILAXIS Y FACTORES DE RIESGO..	135
5.9. METODOS PROFILACTICOS.....	137
5.10. COMPARACION CON EL ESTUDIO MULTICENTRICO NACIONAL SOBRE LA PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	139
5.11. NECESIDAD DE PROSEGUIR CON LAS MEDIDAS EDUCATIVAS.....	140
6. CONCLUSIONES.....	143
7. RESUMEN.....	145
8. BIBLIOGRAFIA.....	150
9. ABREVIATURAS UTILIZADAS.....	175
10. ANEXO I.....	177
11. ANEXO II.....	181
12. ANEXO III.....	189

1. INTRODUCCION

1.1. ESTUDIOS DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS

La preocupación por una utilización racional de los medicamentos es compartida por los distintos sectores de la actividad sanitaria que, desde varios frentes intentan conseguir que la prescripción y dispensación de medicamentos se ajuste lo más posible a las necesidades reales de la población (1).

La OMS define los estudios de utilización de medicamentos (EUM) como los estudios sobre "la comercialización, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en la sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes" (2).

El objetivo de los EUM es aumentar la calidad en la utilización de los medicamentos, asegurando la correcta prescripción y administración de los mismos al paciente, siendo la reducción de costes un beneficio adicional. El medio hospitalario presenta unas características especiales para realizar este tipo de estudios, ya que el número de medicamentos utilizados es más reducido y hay más certeza de que se administren.

Altimiras (3), en una revisión de los EUM hospitalarios españoles, agrupa a los mismos según el objetivo y/o sus resultados principales, en:

a) Estudios descriptivos: Describen cualitativa o cuantitativamente la utilización de medicamentos, sin valoración explícita de su calidad ni de sus factores determinantes.

I) Estudios de consumo. Describen cuantitativamente que medicamentos se consumen.

* E. de tendencias temporales de consumo: estudian las tendencias temporales de consumo en un centro.

* E. puntuales de consumo en un sólo centro: describen el consumo en el centro, en un periodo no superior a dos años.

* E. multicéntricos de consumo: utilizando un mismo protocolo, describen y comparan el consumo en varios centros, en un mismo periodo de tiempo.

II) Estudios de prevalencia. Describen la prevalencia de prescripción de medicamentos a partir de una muestra, seleccionada o no al azar.

b) Estudios analíticos. Incluyen explícitamente una valoración cualitativa de la utilización de medicamentos o de sus factores determinantes y pueden indicar una infra o suprautilización relativa o absoluta según el modelo con el que establezcamos las comparaciones.

- * Estudios Indicación-Prescripción. Analizan la calidad de la prescripción de medicamentos en una patología o grupo de patologías.

Los estudios indicación-prescripción tienen utilidad cuando se establece la hipótesis inicial de una infrautilización de medicamentos.

- * Estudios Prescripción-Indicación. Analizan la idoneidad de las indicaciones para las que se ha prescrito un fármaco o grupo de fármacos.

Estos estudios son aplicables cuando existe la sospecha de una sobreprescripción de un fármaco o grupo de fármacos.

- * Estudios Cualitativos de Prevalencia. Estudios de prevalencia de prescripción de medicamentos, con valoración explícita de su calidad.

- * Estudios de Correlación Consumo/Sensibilidad. Analizan la correlación entre la utilización de antiinfecciosos y la evolución de los patrones de resistencia microbiana.

- * Auditorías terapéuticas. Valoran la utilización de medicamentos, en función de criterios cualitativos específicos previamente establecidos, sean éstos externos o internos.

- c) Estudios de intervención. Valoran el impacto de una intervención modificadora de la utilización de medicamentos.

- * Estudios controlados. Valoración mediante la comparación con un grupo control.
- * Estudios antes/después. Comparación de la utilización de medicamentos pre y postintervención.

1.1.1. METODOLOGIA DE LOS ESTUDIOS DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS

Existe un conjunto de cuestiones básicas que, en la mayoría de los casos, plantea la metodología de los EUM (2):

- a) Disponer de fuentes de información válidas y precisas de las que se conozca perfectamente su alcance y limitaciones. Los datos del consumo de medicamentos en hospitales se pueden tomar de dos niveles, uno sería de los medicamentos realmente administrados y otro de los medicamentos pedidos por las plantas al Servicio de Farmacia para reponer los stocks permanentes en planta.
- b) Disponer de una clasificación precisa y no ambigua, que permita su utilización amplia y que facilite las comparaciones.

En nuestro país la clasificación que se sigue es la establecida por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1985 (modificada posteriormente en 1987), que tiene

como base el ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) (4), pero con cuatro niveles, es decir, sin llegar a la entidad química.

- c) Utilización de unidades de medida que sean estables en el tiempo, que permitan comparaciones sin sesgos, que sean aceptadas y que sean utilizadas por todos los que van a realizar o están interesados por este tipo de estudios (5,6).

Existen distintas formas de expresión cuantitativa de los resultados obtenidos, pero en muchos casos las unidades de medida tienen escaso interés epidemiológico o limitan mucho la posibilidad de comparaciones (2).

Podría utilizarse como unidad el envase, pero tiene el inconveniente de que no todos los países tienen para un mismo medicamento la misma dosificación, ni el mismo número de formas farmacéuticas en cada envase, incluso dentro del mismo país puede haber diferencias sustanciales para un mismo principio activo en la dosificación que presenta las diferentes marcas comerciales (6).

Esta situación obligó a desarrollar al Drug Utilization Research Group (DURG) y a propuesta del Nordic Council on Medicines, una unidad técnica de medida, la Dosis Diaria Definida (DDD) que se definió como la dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal (o una de las

indicaciones principales) del medicamento considerado (7).

En el hospital, la cuestión básica consiste en disponer de forma rutinaria de datos de consumo, preferentemente expresados en DDD, que permitan realizar un seguimiento continuo de las tendencias temporales de aquél, así como de su distribución por servicios (2).

Una de las limitaciones de usar las DDD es no poder realizar un análisis cualitativo de la prescripción. Así, no tenemos la posibilidad, tras obtener el número de DDD prescritas de un medicamento, determinar si éste ha sido utilizado correctamente.

Otra unidad de medida, que se determina mediante estudios de utilización de medicamentos, es la Dosis Diaria Prescrita (DDP). Las diferencias entre los valores de DDD y DDP pueden ser muy comunes en el medio hospitalario, sobre todo para determinados grupos de medicamentos como los antiinfecciosos, ya que la dosis prescritas pueden ser muy superiores a las dosis medias utilizadas para una determinada indicación (7).

- d) Definir y validar parámetros de valoración cualitativa que sean útiles, independientemente del tipo de atención sanitaria existente y de la estructura del mercado farmacéutico, para facilitar también, estudios comparativos.

En los últimos años los fármacos se han distribuido

en cinco grandes grupos (medicamentos de valor intrínseco - elevado, relativo, dudoso, nulo e inaceptable) (8,9); recientemente ha surgido un informe de un panel de expertos de la Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo (10), que clasifica los medicamentos según tengan un Valor Intrínseco Elevado (VIE) o no lo tengan (VINE). Un medicamento es considerado de VIE si cumple básicamente los siguientes criterios:

- . Eficacia y seguridad suficientemente documentada.
- . Formas farmacéuticas, dosificación y vías de administración adecuadas.
- . Monofármacos. Las asociaciones de principios activos a dosis fijas se consideran de VIE sólo si presentan alguna ventaja frente a la administración de los mismos principios por separado, o tienen una justificación terapéutica, galénica o de mejora de la adherencia al tratamiento prescrito.

Esta clasificación de los medicamentos no tiene en cuenta si el uso de un medicamento es de primera elección o por el contrario de segunda elección o de uso excepcional, ni tampoco si su prescripción corresponde al ámbito de la atención primaria o bien de la atención especializada.

1.1.2. AUDITORIAS TERAPEUTICAS

Las auditorías terapéuticas, como caso particular dentro de los estudios analíticos, requieren mención especial. Las auditorías son un instrumento de gran utilidad para mejorar el uso de los fármacos en el hospital y su metodología se corresponde con el esquema básico de cualquier sistema de Control de Calidad (11,12) (figura 1):

a) Identificación de los problemas y selección de prioridades.

Antes de iniciar el diseño de una auditoría hay que elaborar una lista de los problemas y a continuación marcar prioridades.

Dentro de las prioridades, tendremos que anteponer los problemas que tengan una mayor relevancia sanitaria (como reducir la morbi-morbilidad) y las hipótesis o sospechas que nos indiquen un uso inadecuado de la terapéutica en una patología determinada, cuando coexistan, a su vez, alternativas que permitan mejorar la eficacia clínica y/o disminuir la incidencia o gravedad de las reacciones adversas y/o los costes.

También habrá que valorar el grado de dificultad para solventar los problemas y los costes que pueden presentar al centro, frente al número de pacientes afectados por el problema y el tipo de profesionales

Figura 1. ESQUEMA BASICO DE UNA AUDITORIA TERAPEUTICA.

1) IDENTIFICACION DE PROBLEMAS
Y SELECCION DE PRIORIDADES



2) ELABORACION DE
CRITERIOS Y ESTANDARES



3) DISEÑO Y REALIZACION
DEL ESTUDIO



4) EVALUACION Y ANALISIS
DE LOS RESULTADOS

Se cumplen
estándares



INFORME
ESCRITO

No se cumplen
estándares



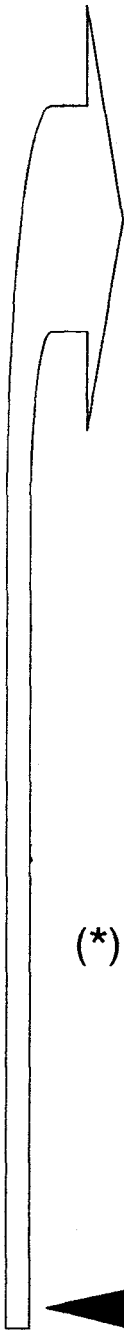
5) INTERVENCION
ACTIVA
O MEDIDA
CORRECTIVA

(*)

(*) Si persisten
problemas



6) REEVALUACION



implicados en el mismo (11).

b) Elaboración de criterios y estándares.

Se tiene que definir la calidad, estableciendo los criterios del uso de los medicamentos que deben ser alcanzados o reunidos para producir una atención adecuada al paciente.

Escoger unos criterios adecuados es uno de los aspectos más importantes del diseño de un audit médico, y de ello dependerá gran parte del éxito del estudio (13).

Los criterios elegidos deben cumplir las siguientes normas:

- Ser relevantes en relación al problema que se decide evaluar.
- Ser fácilmente comprensibles por los profesionales que los van a manejar.
- Ser fácilmente cuantificables.
- Ser fácilmente asequibles a la medida con los datos de que disponemos antes de diseñar el estudio.

Tanto los criterios como los estándares deben ser explícitos y tener una aceptación profesional general.

Una importante fuente de información son las conclusiones de ciertas "Conferencias de Consenso" en las que especialistas en un tema se reúnen para

establecer criterios comunes en el diagnóstico y tratamiento de determinadas patologías.

Aunque nuestro objetivo es que exista una adecuación absoluta entre el criterio establecido y la utilización del medicamento, es necesario insistir en que es poco realista establecer estándares que sean el 100% ó el 0%, ya que se debe prever el margen de error que puede existir en cualquier actividad humana (11). Por este motivo, es útil disponer de estudios similares al nuestro realizados por otros autores para poder realizar comparaciones y determinar el margen relativo de inadecuación.

c) Diseño y realización del estudio.

El diseño del estudio puede condicionar en gran medida los resultados que se obtengan. Deben tenerse en cuenta en el diseño los siguientes aspectos:

* Orientación temporal (14):

- . Prospectiva: La revisión se realiza antes de que el paciente reciba la primera dosis del fármaco. Las ventajas son la posibilidad de modificar la prescripción antes de la administración, obtener resultados muy rápidos y el elevado y efectivo poder educativo a nivel individual.

. Concurrente. La revisión se realiza durante el tratamiento. Tiene la ventaja de representar, al igual que los estudios prospectivos, una situación inmejorable para la recogida de datos y obtención de la información.

. Retrospectiva: los datos se recogen después de que el medicamento se haya administrado al paciente.

Es un método que permite escoger el horario de trabajo y es más fácil de implantar y operar. En cambio, como desventajas hay que señalar que no hay posibilidades de confrontaciones con los clínicos y la dependencia que se crea hacia la historia clínica para la recogida de datos, que a menudo es incompleta y de baja calidad.

Lógicamente la información que se recoge en esta situación ha de ser especialmente completa, válida y fiable.

- * Caracterización de la población a estudiar.
- * Diseño de la muestra a evaluar (estudios de incidencia, prevalencia, número de individuos de la muestra, etc.).
- * Método que se empleará en la recogida de datos (revisión de documentación clínica, cuestionarios, observación directa, etc.).
- * Profesionales que recogerán los datos.
- * Duración de la recogida de datos.

Con la recolección y procesamiento de los datos se obtendrá el grado de adecuación existente entre el estándar adoptado y la utilización real que se hace del fármaco (índice de práctica del centro).

d) Evaluación o análisis de los resultados.

Consiste en valorar en qué medida está presente la calidad en la utilización del medicamento mediante la comparación de los resultados obtenidos con los estándares acordados.

En caso de divergencia entre estándares y práctica actual, habrá que decidir una medida correctiva que permita alcanzar una práctica igual al estándar definido para este criterio.

e) Intervención activa o medida correctiva.

Los programas o estrategias de intervención que se aplican para influenciar las prescripciones, que surgen del análisis y evaluación de los resultados, se clasifican en: administrativos y educativos (15).

Los programas administrativos incluyen las restricciones en las prescripciones, los incentivos económicos, la consulta con otros profesionales y la instauración de protocolos restrictivos.

Los programas educativos pueden mantener un contacto personal con el prescriptor (entrevistas individuales y sesiones farmacoterapéuticas) o no (protocolos, boletines farmacoterapéuticos y mensajes

audiovisuales). Así mismo, pueden clasificarse, según utilicen grupo control o no, en controlados y no controlados (15,16,17).

La experiencia sugiere que los programas educativos son superiores a los administrativos para realizar cambios duraderos en las prescripciones, aunque necesitan repetirse para mantener y alcanzar estos cambios (17).

Los protocolos farmacoterapéuticos son consensuados por grupos de expertos y tienen como objetivo homogeneizar y mejorar las actuaciones médicas ante cualquier situación de salud o enfermedad; en ellos se describen las actuaciones a realizar y la actitud terapéutica a tomar en cada situación.

f) Reevaluación del problema.

Una vez realizados los cambios necesarios, y transcurrido el tiempo establecido, debe procederse a reevaluar la eficacia de las soluciones propuestas, realizando de nuevo el estudio sin variar la metodología anterior a fin de objetivar la existencia o no de mejoras y si se ha llegado al estándar establecido.

Sin la reevaluación del problema, un audit no está terminado, ya que la finalidad última del Control de Calidad es mejorar los aspectos detectados como deficitarios y promover la autoevaluación de los profesionales, por lo que se requiere la confirmación de que los objetivos han sido cumplidos (18).

1.2. LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) consiste en la ocupación de la luz venosa por un trombo constituido fundamentalmente por hematias y fibrina, apareciendo a veces acompañada de una reacción inflamatoria local (19,20).

La ETV constituye un importante problema de salud debido a la elevada morbi-mortalidad de sus principales complicaciones, la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP). Así, el fenómeno tromboembólico es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, después de los síndromes agudos isquémicos y de los accidentes cerebro-vasculares (21).

Los datos epidemiológicos de Estados Unidos señalan que la incidencia anual de TVP es de 48 por 100.000 habitantes, mientras que la de EP es de 23 por 100.000. Extrapolando estos datos al resto de la población estadounidense, se ha sugerido que cada año se producen 260.000 casos de ETV, de los que 116.000 y 55.000 son primeros episodios de TVP y EP respectivamente (22).

Se estima que el número de personas con riesgo de padecer esta patología a nivel mundial asciende a 10 millones y que 2 millones de personas mueren cada año por su causa (23).

La génesis de la enfermedad tromboembólica es multifactorial, parece ser que es una combinación de diversos elementos. Los tres factores que facilitan el

riesgo de embolia, definidos por Virchow en el siglo XIX, son: estasis, anormalidades de la pared de los vasos y alteraciones del mecanismo de coagulación (24).

La trombosis en el territorio venoso se inicia en situaciones de estasis circulatorio en general por encamamiento, y especialmente cuando se liberan a la circulación sustancias procoagulantes como las procedentes de una herida quirúrgica, una fractura o una lesión neoplásica (25).

La oclusión puede localizarse en una vena superficial o profunda. Cuando nos encontramos con un tromboembolismo en el sistema venoso superficial, comúnmente surge en las venas varicosas (vãricoflebitis). La vena afectada es extremadamente dolorosa a la palpación con eritema, edema y a menudo se acompaña con fiebre. Este tipo de trombosis, rara vez desencadena embolismo pulmonar y el tratamiento consiste en medidas locales para disminuir la inflamación, aplicación de calor, elevación de las piernas, y administración de antiinflamatorios (26).

Una alta proporción de las trombosis hospitalarias, aparecen en las venas profundas de las extremidades inferiores (trombosis venosa profunda). La situación de máximo estasis se produce en las dilataciones de los vasos sóleos, en la pantorrilla, y en los espacios valvulares venosos, llegándose al agotamiento local de los inhibidores de la coagulación, esencialmente la antitrombina III, y permitiendo que la trombina libre origine el depósito de fibrina y su crecimiento hasta llegar a producir un trombo

oclusivo (25). Otras localizaciones comunes para el trombo son la zona poplitea, femoral e ilíaca (figura 2) (27).

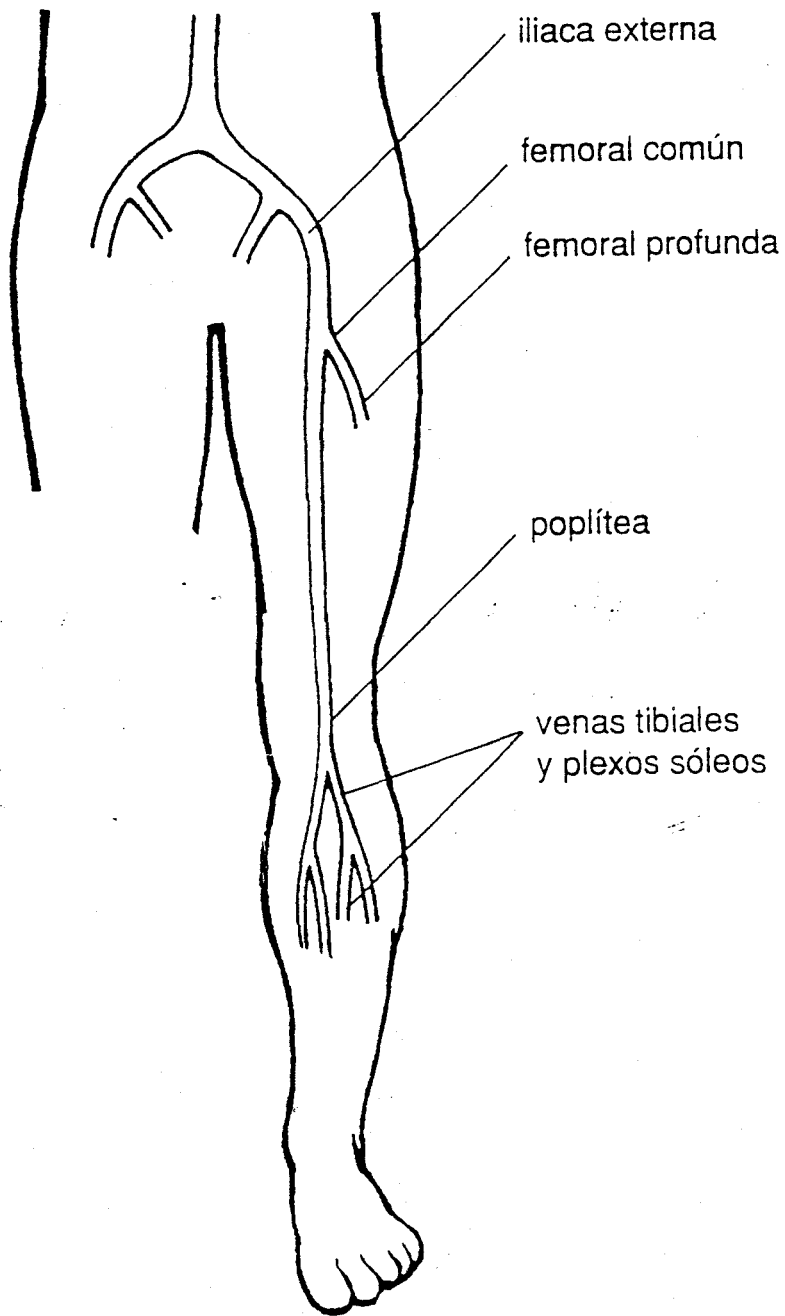
El hallazgo de una trombosis venosa en una extremidad superior es poco frecuente, pero puede producirse después de un esfuerzo vigoroso. La zona afectada por esta trombosis suele ser la vena axilar-subclavia en su entrada en el torax (26).

La incidencia de la TVP depende del tipo de cirugía, del método diagnóstico empleado en su detección, de la población de pacientes escogida y del momento en el que se realiza el diagnóstico.

La información más precisa sobre la incidencia de la trombosis en el postoperatorio, la podemos obtener del estudio realizado por Collins y cols (28). En diversos tipos de cirugía mayor, más del 25% de los pacientes del grupo control presentaron positividad de la prueba diagnóstica, es decir, depósitos de fibrina, y la positividad superó el 40% en algunos grupos, como en la cirugía ortopédica, siendo la incidencia variable en función de la situación clínica del paciente y de los factores de riesgo asociados.

Estudios realizados mediante el test del fibrinógeno sugieren que la TVP en el postoperatorio se produce generalmente a nivel de la pantorrilla en el curso de las horas siguientes a la intervención; apareciendo el pico de mayor incidencia entre el tercer y sexto día tras la cirugía (29).

El tromboembolismo venoso no es una complicación que



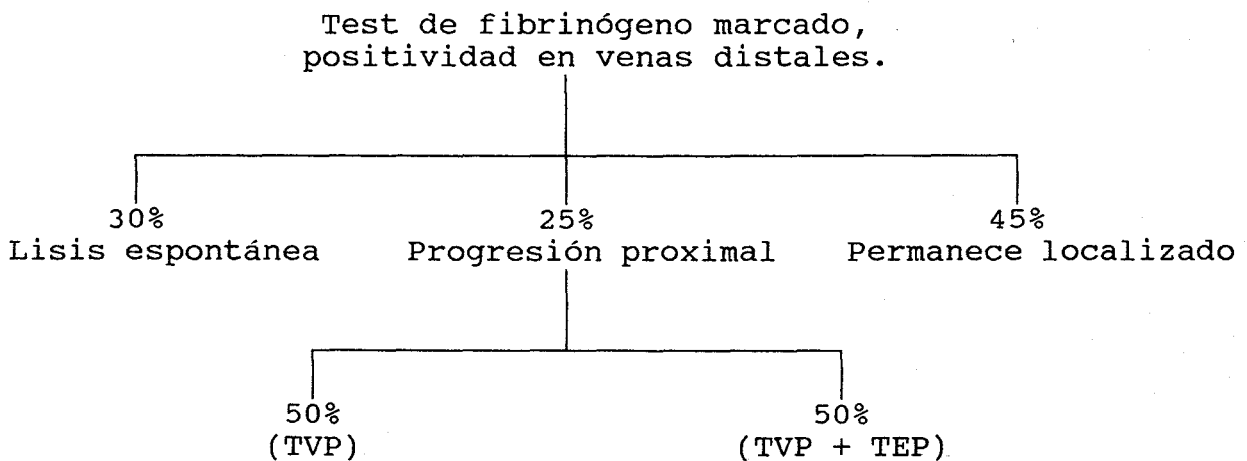
EXTREMIDAD INFERIOR

Figura 2. Puntos críticos del sistema venoso, en donde pueden asentarse las TVP (30).

afecte exclusivamente a los pacientes quirúrgicos. Existen condiciones médicas asociadas con un aumento del riesgo (31,32,33,34). Además, los pacientes médicos suelen tener más edad, y muchas veces una combinación de factores que eleva el riesgo global (35).

1.2.1. EMBOLISMO PULMONAR Y SINDROME POSTROMBOTICO

Una vez generada la TVP, los depósitos de fibrina, localizados principalmente en la pantorrilla, seguirían la siguiente evolución (25):



Según el diagrama anterior, aproximadamente un 6% de los pacientes mayores de 40 años sometidos a cirugía general y un 12% de los sometidos a cirugía ortopédica, presentarían trombosis venosa proximal, y la mitad de ellos sufrirían una embolia pulmonar de mayor o menor

importancia clínica (25).

La trombosis venosa profunda contribuye a incrementar de forma importante la mortalidad hospitalaria ya que puede generar un tromboembolismo pulmonar. Los datos existentes indican el EP masivo representa el 5-10% de las muertes hospitalarias (36) y que más del 95% de las embolias pulmonares se originan a partir de trombos existentes en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores (24).

La morbilidad del embolismo pulmonar se incrementa con la edad y alcanza un pico en torno a la séptima década de vida (21).

El metaanálisis realizado por Collins y cols. (28) nos puede revelar la verdadera transcendencia del EP cuando no se realiza una profilaxis sistemática. Este metaanálisis incluyó a más de 6.400 pacientes quirúrgicos que no recibieron profilaxis y detectó, para estos pacientes, una incidencia de embolia pulmonar sintomática y mortal del 3% y del 0.9% respectivamente.

Lindband (37) y Huber (38) obtuvieron unos valores similares de incidencia hospitalaria para el embolismo pulmonar mortal. Lindband y cols. al estudiar las necropsias hospitalarias efectuadas en un periodo de 30 años, detectaron una incidencia del 0.35%; representado éstas, el 7% del total de las muertes hospitalarias en el mismo periodo. Huber y cols. encontraron unas incidencias de embolismo pulmonar del 0.42% y del 0.54% para los pacientes hospitalizados y para los operados

respectivamente. En ninguno de estos estudios se valoró si los pacientes habían recibido o no profilaxis.

Se ha comunicado que la mayoría de las muertes debidas al embolismo pulmonar ocurren tras la primera semana postquirúrgica (39). Así, Lindbland y cols. (40) apreciaron que las muertes postquirúrgicas aparecían en torno al decimosexto día de realizarse la cirugía (rango 1-30 días).

En el mismo sentido Huber y cols. (38), durante una década, analizaron los pacientes hospitalizados y sus reingresos. Según este estudio, el EP postquirúrgico se presenta principalmente en las dos primeras semanas tras la intervención, apareciendo un importante porcentaje de los mismos (23%) en el medio extrahospitalario.

Una segunda consecuencia importante de la trombosis venosa profunda es el síndrome posttrombótico (SPT). Se trata de una patología crónica y muchas veces invalidante, con una importante repercusión socioeconómica por el elevado absentismo laboral que provoca (19).

El SPT se presenta en el 94% de las trombosis proximales y pueden pasar incluso 3 años hasta el diagnóstico. De los pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera y que no tuvieron profilaxis, el 50% a los 2 años y el 70% a los 5 años, padecen el síndrome (41).

Los acúmulos de fibrina en el inicio de la trombosis venosa profunda se ubican, por lo general, en las valvas

venosas. Una vez que el proceso se establece, queda afectada la frágil estructura valvular, de manera que, muchas veces, al curar el cuadro con recanalización de la vena, persisten lesiones irreversibles de sus válvulas; ello motiva una disfunción de la circulación de retorno, que será variable en su repercusión clínica dependiendo de la magnitud del tramo avalvulado residual y de la eficacia de la circulación colateral (19).

Cuando el trastorno referido es importante, puede dar lugar a la aparición de varices que tendrían la característica de ser secundarias y limitadas a la zona de repercusión del tramo afectado. Incluso con mayor frecuencia que estas varices secundarias, en los pacientes aparecen diferentes grados de alteración de la nutrición cutánea que se manifiestan por hiperpigmentaciones, edema, eczema crónico, distrofias cutáneas y úlceras tróficas (19,42).

1.2.2. FACTORES DE RIESGO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

A pesar de que las alteraciones de la coagulación han sido estudiadas en forma muy extensa, todavía no existe ningún sistema fiable para determinar el estado de "hipercoagulabilidad".

Actualmente no disponemos de una prueba predictiva del riesgo de sufrir TVP por parte de un determinado paciente (con excepción de los que padezcan deficiencia de antitrombina III, proteína S, proteína C o cistinuria). En ausencia de tal prueba, el riesgo de trombosis venosa profunda puede determinarse en base a una serie de factores de riesgo "clínicos" (24).

Los factores de riesgo involucrados en la enfermedad tromboembólica, forman una larga lista, que va aumentando a medida que progresan los conocimientos sobre el tema. La relación siguiente proviene de la revisión bibliográfica y especialmente de algunas Conferencias de Consenso (tabla I) (32,43,44):

* **EDAD**. El riesgo de tromboembolismo aumenta exponencialmente con la edad y llega a ser apreciable alrededor de los 40 años en presencia de una enfermedad grave, traumatismo o cirugía (32).

Así, algunos autores estiman que la incidencia de TVP diagnosticada es de 17 casos por 100.000 habitantes, para las edades entre los 40 y 49 años, y de 232 casos por 100.000 habitantes, para las edades comprendidas

**Tabla I. PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DE LA TROMBOSIS
VENOSA PROFUNDA.**

- * Edad.
 - * Obesidad.
 - * Tromboembolismo previo o familiar.
 - * Varices.
 - * Neoplasia.
 - * Embarazo.
 - * Administración de estrógenos.
 - * Inmovilidad y parálisis.
 - * Traumatismos.
 - * Estasis.
 - * Cirugía.
 - * Tipo de anestesia.
 - * Sepsis.
 - * Estados hematológicos de hipercoagulabilidad.
 - * Otras patologías.
-

entre los 70 y 79 años (22).

- * **OBESIDAD**. Se asume que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo TVP postoperatoria (22,45,46). Aunque, cuando se examinan otros factores adicionales, como la edad, no aparece como un factor de riesgo independiente (47).

Además, los pacientes obesos podrían tener un mayor grado de sedentarismo que beneficiaría la aparición del fenómeno tromboembólico.

- * **TROMBOEMBOLISMO PREVIO O FAMILIAR**. En estos pacientes el riesgo se incrementa dos o tres veces si confirmamos la trombosis venosa profunda con un diagnóstico objetivo (27,45). Un estudio sueco detectó que un 14% de todos los casos registrados de TVP (n= 336) tuvieron una historia previa de trombosis (48).

- * **VARICES** (45). La presencia de venas varicosas duplica el riesgo de una TVP (49). La atrofia o desaparición de las válvulas venosas y la pérdida de elasticidad de las paredes del sistema venoso superficial, como etiología propia de la variz, puede desencadenar también el fenómeno tromboembólico, con posibilidad de evolucionar hacia una TVP (19,42).

- * **NEOPLASIA**. La enfermedad tromboembólica constituye la principal complicación y la segunda causa de muerte de

los pacientes oncológicos (50).

La TVP se incrementa en pacientes con diagnóstico de cáncer (27,38,46,47,48,51), especialmente en algunos de ellos (25,32,47,48,52).

Esta asociación se ha querido relacionar con diversas alteraciones, una de ellas es la aparición de sustancias tumorales con actividad procoagulante que han sido, en algunos casos, purificadas e identificadas. La verdad biológica de este mecanismo procoagulante no está realmente establecida; pero hay observaciones clínicas en los enfermos neoplásicos que apoyan el tratar a éstos como un grupo de riesgo, ya que sufren trombosis recurrentes mientras están siendo tratados con anticoagulantes orales (48,50,51).

El riesgo de tromboembolismo, en las mujeres con cáncer de mama en estadio II que reciben quimioterapia, es aproximadamente del 6% (53), aumentando este riesgo en el estadio IV hasta valores próximos al 15% (54).

* **EMBARAZO.** El embarazo representa una dificultad creciente para el retorno venoso de las extremidades inferiores. El riesgo se incrementa en el postparto (48); en el periodo pre-parto, la TVP ocurre en un 0.13-0.5/1.000 de las pacientes, mientras que en el periodo post-parto aparece en el 0.61-1.5/1.000 de las mismas (44).

En el caso de registrarse abortos de repetición, habría que descartar la coexistencia de otro factor de

riesgo para el tromboembolismo, como es el síndrome antifosfolípido (55).

* ADMINISTRACION DE ESTROGENOS (52,56). Los estrógenos modifican la hemostasia al disminuir las concentraciones de antitrombina III, aumentar las de los factores II, V y VII y al incrementar la cifra de plaquetas; dichas acciones favorecen la hipercoagulabilidad (34).

Una serie de estudios de casos y controles han mostrado una asociación positiva entre los anticonceptivos orales y la ETV. Esta relación fue confirmada posteriormente por dos estudios de cohortes, promovidos en EEUU y Reino Unido, que detectaron un riesgo relativo de 7 y de 4.2 respectivamente (48). Así, se piensa que el riesgo de sufrir ETV se incrementa en las mujeres que toman formulaciones que contienen más de 50 μ de estrógenos (32,44,48).

Actualmente no hay datos que demuestren lo mismo cuando se utilizan estrógenos a dosis bajas (32,44,48). Aunque, estudios muy recientes en trámite de publicarse, relacionan el riesgo de trombosis incluso con algunos estrógenos (gestodeno y desogestrel) que son utilizados a bajas dosis en las formulaciones de última generación (57).

La administración de anticonceptivos orales es un riesgo evitable ya que, cuando una paciente registra un riesgo acusado de tromboembolismo, se puede aconsejar

el uso de otro método de anticoncepción.

* **INMOVILIDAD Y PARALISIS.** La inmovilidad es un importante factor de riesgo para cualquier tipo de paciente, independientemente de ser quirúrgico o no (32,48,58). Así, se ha establecido una estrecha relación entre la duración del encamamiento y los episodios tromboembólicos venosos (33,34).

Los enfermos que tienen inmovilizados los miembros por un accidente cerebrovascular (AVC) o paraplejia, incrementan el riesgo (34,59).

En los pacientes con AVC isquémico con inmovilidad en los miembros inferiores, la incidencia media de TVP es del 47% (60).

La inmovilidad es un factor de riesgo muchas veces evitable, al poder iniciarse, siempre que sea posible, una deambulación precoz.

* **TRAUMATISMOS.** Se incrementa el riesgo debido a una activación de la coagulación y al trauma directo sobre los vasos sanguíneos (61). Los traumatizados que tienen un mayor riesgo de sufrir trombosis son los pacientes ancianos con fractura de cadera y los que sufren un accidente craneal o espinal (43).

La incidencia de tromboembolismos en los pacientes quemados es desconocida, un estudio reciente, basado en observaciones clínicas, sugiere que la incidencia de embolismo pulmonar es del 0.4% (62).

* **ESTASIS** (43).

- a) Insuficiencia Cardíaca Congestiva, en la que el riesgo aumenta por encima del 70% (43).
- b) Infarto agudo de miocardio reciente, en el que el riesgo se incrementa tres veces (63), llegando la incidencia media de trombosis venosa profunda al 24% (60).
- c) Cardiomiopatía.
- d) Pericarditis constrictiva.
- e) Anasarca.

* **CIRUGIA**. Existe un alto riesgo de trombosis en cirugía mayor abdominal (general, vascular, urológica y ginecológica), cirugía mayor ortopédica, neurocirugía y cirugía por lesiones múltiples (27,28,47,64,65,66). En cambio, existe un riesgo bajo en operaciones menores, cortas y no complicadas, así como en cirugía transuretral o transvaginal y artroscopia de rodilla (27,67,68).

Si no se adopta ninguna medida profiláctica, la incidencia de TVP, es del 22.4% en cirugía general y del 46.5% y del 49.0% en cirugía ortopédica electiva y cirugía ortopédica traumática respectivamente (28).

El sufrir una intervención anterior parece aumentar el riesgo (44). En cuanto a la duración de la cirugía, cuando ésta es inferior a 1 hora, el riesgo de trombosis se sitúa próximo al 2.4% y a partir de las 3

horas alcanza valores del 22.2% (49).

- * **TIPO DE ANESTESIA.** La anestesia general se considera un factor de riesgo más importante que la anestesia regional (69,70,71).

Se han propuesto varias explicaciones ante la menor incidencia de TVP postoperatoria con la anestesia regional. La primera es la vasodilatación y el incremento del fluido sanguíneo de los miembros inferiores que genera la anestesia regional. Las restantes explicaciones son una inhibición fibrinolítica más marcada con la anestesia general y la inhibición plaquetaria que produciría la anestesia regional (69).

- * **SEPSIS.** En los pacientes sépticos se produce una activación de la coagulación a través de diversas vías (72). Así, estos enfermos, especialmente los que están inmovilizados, tienen un mayor riesgo de sufrir la enfermedad tromboembólica (32,33,43).

- * **ESTADOS HEMATOLOGICOS DE HIPERCOAGULABILIDAD.**

Algunos ejemplos de estados trombofílicos son:

- . Déficit de AT-III (73,74,75,76,77). En estos pacientes el riesgo alcanza un 80% (43).
- . Déficit de proteína C (78,79).
- . Déficit de proteína S (79,80).

- . Alteraciones del plasminógeno o de su activación (81,82).
- . Anticuerpos antifosfolípido o anticoagulante lúpico (83,84).
- . Enfermedades mieloproliferativas (44), incluyendo policitemia vera (85).

* OTRAS PATOLOGIAS. Existen ciertas patologías relacionadas con una mayor aparición de trombosis (32,43,44), entre ellas están:

- . Deshidratación.
- . Enfermedad Inflamatoria Intestinal. La mayor parte de las trombosis, en pacientes con otros factores de riesgo, aparecen durante fases activas de EII (86).
- . Síndrome nefrótico. Aproximadamente el 20% de los pacientes adultos con síndrome nefrótico tienen alguna evidencia de embolismo pulmonar (87).
- . Paraproteinemia.
- . Hemoglobinuria paroxística nocturna (con un riesgo mayor al 80%) (43).
- . Enfermedad de Behçet.
- . Homocistinuria. La enfermedad tromboembólica aparece en estos pacientes a una edad temprana (88,89).
- . Insuficiencia respiratoria crónica.

Una circunstancia importante, es la mayor probabilidad de que, en un mismo paciente, coexistan varios de los factores de riesgo. Así, los pacientes obesos y/o de edad avanzada tienen más posibilidad de padecer enfermedad cardiovascular, insuficiencia respiratoria crónica, traumatismos, inmovilidad, varices, etc.

Algunos estudios, han concluido con la elaboración de algoritmos, destinados a la obtención de un índice predictivo para la aparición de una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar para consecuentemente adoptar medidas preventivas más adecuadas.

Existen protocolos creados por distintos Hospitales que dan puntuación a la existencia de cada factor de riesgo y la suma nos dirá si el paciente se incluye en los grupos de bajo, medio o alto riesgo, y con ello considerar la necesidad de tomar medidas profilácticas (90).

1.2.3. MEDIDAS PROFILACTICAS

La aplicación de medidas profilácticas ha logrado disminuir la mortalidad y morbilidad asociadas a la enfermedad tromboembólica, lo que ha sido puesto de manifiesto por el Instituto Nacional de la Salud Americano (43) y por distintos metaanálisis que incluyen un gran número de pacientes (28,91,92) (tablas II y III). La aplicación de medidas profilácticas puede hacer disminuir la mortalidad postoperatoria causada por la enfermedad tromboembólica venosa del 9.3% al 3.8% (63).

El embolismo pulmonar es difícil de diagnosticar in vivo y en muchos casos ocurre asintomático (93,94,95) y sin ninguna TVP manifiesta (40). Alrededor del 70% de los pacientes con embolia pulmonar no han presentado anteriormente ningún síntoma de trombosis venosa (63), por lo que su mejor "tratamiento" es la profilaxis primaria de la TVP en los grupos de riesgo (52).

La prevención deberá ser el principal esfuerzo a realizar ya que la utilización generalizada de los métodos profilácticos, en los pacientes de riesgo, se considera costo-efectiva (44). En nuestro país, un estudio económico señala que un hospital que realiza 2000 intervenciones al año puede ahorrar anualmente más de 300 millones de pesetas con la puesta en marcha de un adecuado protocolo profiláctico (96).

Tabla II. Beneficio de la profilaxis con heparina (28)

	Disminución (%)	Significación
<u>Trombosis Venosa Profunda</u>		
. Cirugía General.....	67± 4	p< 0.0001
. Cirugía ortopédica.....	68± 7	p< 0.0001
. Cirugía urológica.....	75±15	p< 0.0001
<u>Embolismo Pulmonar</u>		
. Embolismo Pulmonar mortal.....	64±15	p< 0.0001
. Embolismo Pulmonar no mortal..	40±11	p< 0.0005

Tabla III. Incidencia de TVP después de cirugía mayor general (91).

	Incidencia media (%) (IC 95%)
No profilaxis.....	25.1 (23.9-26.5)
Heparina a bajas dosis.....	8.7 (7.8-9.7)
Medias elásticas.....	9.3 (6.4-13.3)
Compresión neumática intermitente....	9.9 (6.9-13.9)
Dextranos.....	16.9 (13.1-18.4)
Aspirina.....	20.4 (16.5-25.0)

Todo sistema profiláctico deberá de ser:

- Efectivo.
- Sencillo.
- Económico.
- Sin riesgos considerables.
- Aplicable a un gran número de pacientes.

La prevención primaria del tromboembolismo venoso y de la EP se ha basado, clásicamente, en la adopción y puesta en práctica de medidas de tipo físico y/o farmacológico (tabla IV).

1.2.3.1. MÉTODOS FÍSICOS

Los métodos físicos se fundamentan en evitar el estasis venoso y tienen la ventaja de no incrementar el riesgo de sangrado.

La compresión neumática intermitente ha tenido una mayor difusión, utilizándose en cirugía ortopédica, urológica y neurológica (52). Posiblemente es un método tan eficaz como el que más en pacientes de riesgo moderado (cirugía general y urológica) y es especialmente atractivo su uso en neurocirugía (27).

Estas medidas profilácticas son eficaces en pacientes quirúrgicos de riesgo moderado y pueden asociarse a anticoagulantes para aumentar su eficacia en los

Tabla IV. MEDIDAS PROFILACTICAS.

1.- Métodos físicos.

- * Movilización activa y pasiva.
- * Posturales (elevación de los pies).
- * Deambulacion precoz.
- * Compresión mediante medias elásticas.
- * Compresión neumática intermitente (durante el peri y postoperatorio durante 7 días o hasta deambulacion).
- * Estimulación eléctrica de los músculos.

2.- Métodos farmacológicos.

- a) Heparinas.
 - b) Heparinas de bajo peso molecular.
 - c) Antiagregantes.
 - d) Dextranos.
 - e) Anticoagulantes orales.
 - f) Otros fármacos.
-

pacientes de alto riesgo (32).

La principal indicación de estos métodos son los pacientes que tienen un elevado riesgo de sufrir hemorragia (32). Un metaanálisis (97) indica también la posible utilidad en pacientes de alto riesgo, al afirmar que, junto con las heparinas de bajo peso molecular, son eficaces en prevenir el tromboembolismo venoso y el embolismo pulmonar cuando se realiza una sustitución total de cadera.

Respecto a la estimulación eléctrica de los músculos, decir que sólo es utilizable intraoperatoriamente, ya que no es tolerada por el paciente cuando está despierto (52).

Una desventaja de los métodos físicos es su escasa experiencia en pacientes no quirúrgicos (32). Además, las compresiones están contraindicadas cuando exista una circulación comprometida de los miembros inferiores (27,32).

1.2.3.2. METODOS FARMACOLOGICOS

a) HEPARINA. La heparina químicamente es un aminoglicano polidisperso, obtenido de los pulmones o mucosa de origen porcino o bovino (98).

Las preparaciones comerciales de heparina son heterogéneas, con un rango de pesos moleculares en sus componentes que va desde 3000 hasta 30000 (15000 daltons de media) (99).

El mayor efecto anticoagulante de la heparina recae en un único pentasacárido con una alta afinidad hacia la antitrombina III (ATIII). Esta secuencia sólo se encuentra aproximadamente en un tercio de las moléculas de heparina (99,100,101).

La interacción produce un cambio conformacional en la ATIII y acelera marcadamente su capacidad de inactivar algunos enzimas de la coagulación: factor IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa (99).

La heparina produce la inactivación de la trombina a través de la formación de un complejo ternario con la ATIII; mientras que para la inactivación del factor Xa no se requiere la formación de este complejo y sólo se necesita la unión entre la ATIII y la heparina (figura 3) (99,101,102,103).

La actividad anticoagulante de la heparina está también mediada por un segundo cofactor plasmático, el cofactor II de la heparina. Este efecto es específico para la trombina, aparece sólo a altas concentraciones, no

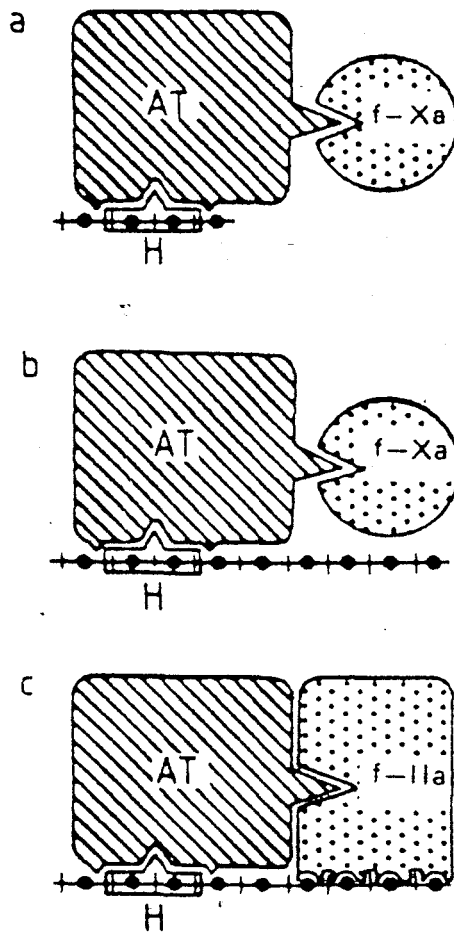


Figura 3. Posibles complejos entre AT-III, factor IIa, factor Xa y diversos fragmentos de heparina (101).

requiere la participación del pentasacárido (99,101) y si una cantidad mínima de 24 unidades monosacarídicas (100).

La heparina es el método profiláctico más utilizado en pacientes de moderado y alto riesgo y es generalmente segura y efectiva en pacientes médicos y quirúrgicos, reduciendo la incidencia de trombosis venosa profunda, de embolismo pulmonar y consecuentemente la mortalidad hospitalaria (31,32).

Un estudio Multicéntrico Internacional realizado en 1975 demostró que bajas dosis de heparina vía subcutánea confieren un claro avance para reducir la frecuencia de EP mortal en pacientes mayores de 40 años en cirugía general (29).

Collins y cols. valoraron 70 ensayos randomizados de pacientes tratados con 5.000 UI de heparina subcutánea, administrada varias horas antes de la operación, cada 8 ó 12 horas, al menos durante 7-10 días o hasta el alta hospitalaria. El análisis conjunto, de este metaanálisis y del Estudio Multicéntrico Internacional (reuniendo aproximadamente 15.500 pacientes entre ambos), mostró el beneficio de la profilaxis, al reducir significativamente la TVP y las muertes por EP en los pacientes de cirugía urológica, ortopédica electiva, traumatológica ortopédica y general. En el grupo tratado, disminuyó la mortalidad total ($p < 0.02$) y, en cambio, no aumentaron significativamente las muertes por causas distintas al embolismo pulmonar (incluidas las hemorragias) (28).

Tradicionalmente se ha utilizado la heparina no

fraccionada a bajas dosis combinada o no con dihidroergotamina, como vasoconstrictor selectivo venoso que facilita el retorno (104,105,106,107). Esta combinación es comparable a dextrano en ciertas cirugías, pero puede desencadenar enfermedad isquémica, respuestas vasopresoras, agravar enfermedades arteri coronarias o generar trombosis microvasculares en casos de sepsis (52).

También se ha recomendado ajustar la dosis de heparina mediante el tiempo parcial de trombolastina activada en algunos tipos de cirugía de alto riesgo (60). Este método es más efectivo que la dosis estándar de heparina pero a la vez más complicado de manejar (32).

Recientemente se ha estudiado la combinación de la heparina y un purificado de ATIII. Se ha descrito que en cirugía ortopédica esta combinación es más efectiva que el empleo en solitario de heparina, tal vez debido a que de esta forma se compensa la disminución de ATIII que aparece en plasma tras este tipo de cirugía (27).

Las principales reacciones adversas asociadas a la heparina son: hematomas, hemorragias (5.7% y 3.7% de los pacientes que recibieron profilaxis con heparina o recibieron placebo respectivamente presentaron sangrado excesivo o necesitaron transfusión), trombocitopenia (0.3% de los pacientes que reciben heparina porcina), trombosis (0.4% de los pacientes con trombocitopenia), reacciones de hipersensibilidad, necrosis de la piel, aumento de las transaminasas séricas, osteoporosis en

tratamientos prolongados, hipoaldosteronismo, lipodistrofia y alopecia (28,32,99,101,108).

El riesgo hemorrágico de la heparina y la aparición de trombopenias heparino-dependientes, así como la necesidad de ampliar el efecto antitrombótico en ciertos pacientes, ha llevado a la búsqueda de fármacos más específicos, que manteniendo las propiedades antitrombóticas, no perturbasen la hemostasia normal y fueran de más fácil y amplia aplicación (109). Con este objetivo, los distintos laboratorios investigadores, a través del fraccionamiento, obtuvieron las heparinas de bajo peso molecular.

Las contraindicaciones que se consideran para el uso de la heparina son las siguientes: hemorragia activa, diatesis hemorrágica, amenaza de aborto, después de intervenciones neurológicas u oculares, hipertensión grave, endocarditis bacteriana y úlcera gastroduodenal activa (110).

b) HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR. En 1976 se obtuvieron las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) por fraccionamiento de la heparina estándar y con el objetivo de aportar un producto más homogéneo y una acción biológica más específica.

En el curso de los últimos años han aparecido diversos preparados de HBPM, que comparten algunas características comunes que las diferencian de la heparina no fraccionada convencional (tabla V).

Tabla V. Principales diferencias de las HBPM con respecto a las heparinas no fraccionadas

- a) Alta biodisponibilidad.
 - b) Inhiben fundamentalmente al factor Xa.
 - c) Eliminación renal con aclaramiento independiente de la dosis.
 - d) Vida media más prolongada.
 - e) Menor alteración de la agregación plaquetaria.
 - f) Neutralización parcial por parte de la protamina.
 - g) Producen pequeñas variaciones en los tiempos de tromboplastina parcial activada (APTT).
 - h) Menor actividad lipolítica.
-

El fraccionamiento de la heparina se lleva a cabo por diversos métodos (23,111)(tabla VI). La variabilidad que se observa en los pesos moleculares medios de las cadenas obtenidas para los distintos preparados tiene importantes repercusiones.

La despolimerización supone un cambio en la actividad catalítica original. Cuando desciende el tamaño de la cadena, la capacidad de los fragmentos de catalizar la inhibición del factor IIa desciende más rápidamente que la capacidad de catalizar la inhibición del factor Xa (100). Así, fracciones de 16-18 unidades sacarídicas, serían efectivas inhibiendo el factor Xa, mientras que para inhibir el factor IIa se requerirían cadenas superiores a 18-20 unidades (112). Esta circunstancia, hace que las HBPM comercializadas tengan valores para la relación capacidad antiXa/antiIIa comprendidos entre 2:1 y 4:1 y, sin embargo, la heparina estándar tenga un valor de 1:1 (113).

Las HBPM tienen una alta biodisponibilidad (114), después de una administración subcutánea ésta es superior al 90% en la mayoría de los casos, en comparación con un 15-20% para la heparina no fraccionada (111).

El peso molecular de las heparinas repercute también en la interferencia que ejerce el plasma sobre su acción. Las HBPM tienen un menor número de bloqueos por parte de una gran variedad de proteínas plasmáticas (115,116). Así, se ha comunicado la existencia de proteínas inhibidoras, con menor afinidad hacia las heparinas de

Tabla VI. Métodos de despolimerización de las Heparinas de Bajo peso molecular (23,111)

PRODUCTO	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	METODO DE PREPARACION	PESO MOLECULAR MEDIO(a)
Enoxaparina (Rhône-Poulenc Rorer).	Clexane Lovenox Decipar	Bencilación seguida de despolimerización alcalina	4500
CY 216 (Choay)	Fraxiparin	Precipitación con etanol, fraccionamiento; despolimerización con ácido nitroso	6370
CY 222 (Choay)		Despolimerización con ácido nitroso	3400
Kabi 21165 (Kabi)	Fragmin Boxol	Despolimerización con ácido nitroso	6370
OP 2123	Fluxum	Despolimerización peroxidativa	6500
RD 11885 (Wyeth-Ayerst)	Ardeparin	Despolimerización peroxidativa	6200
Novo HBPM (Novo)	Logiparin	Despolimerización enzimática (heparinasa)	4850
Sandoz HBPM (SANDOZ)	Sandoparin	Despolimerización con nitrito de isoamilo	6300
Knoll HBPM (KNOLL)	Reviparin	Despolimerización con hidróxido nitroso	
ORG 10172(b) (Organon)	Orgaran Lomoparan		6000

(a) Peso molecular medio en daltons.

(b) Org 10172 no es una heparina de bajo peso molecular, es un heparinoide compuesto por glicosaminoglicuranos de origen animal.

bajo peso molecular (111,112). Estos hallazgos explican que, al administrar heparina, la actividad anti-IIa sufra una rápida neutralización plasmática, mientras que la actividad anti-Xa perdure en el tiempo (112).

El peso molecular de la heparina también afecta a la eliminación ya que influye en la afinidad de ésta hacia las células endoteliales (111). Así, el aclaramiento de las HBPM no está mediado por el mecanismo saturable de eliminación que tienen las células endoteliales (111,117); es independiente de la dosis (100) y se realiza fundamentalmente por el riñón (112,118), lo que explica que la vida media de las HBPM aumente en pacientes que tengan fallo renal (100,118,119).

Este distinto comportamiento no sólo favorece la acción más prolongada de las HBPM sino que explica que mediante una dosis única subcutánea al día obtengamos un poder antitrombótico mantenido (112,117).

Una ventaja adicional del fraccionamiento, es evitar la aparición de trombopenias, ya que su aparición está relacionada con las fracciones de heparina de alto peso molecular, capaces de inducir agregación plaquetaria (109). Se ha observado que el efecto inhibitor de la función plaquetaria es muy escaso si el peso molecular de la heparina es menor a 5000-8000 daltons (63). Aún así, se han descrito casos de trombocitopenia debidas a heparinas de bajo peso molecular (120,121).

También se relaciona con el peso molecular la neutralización parcial que ejerce la protamina, ya que

ésta neutraliza sólo parcialmente la actividad anti-Xa (63,122,123). La acción anti-IIa de Clexane (R) se neutraliza con protamina en una relación 1mg:1mg y sólo es neutralizable como máximo un 60% de la acción anti-Xa cualquiera que sea la dosis de protamina. De igual forma, 400 U anti-Xa IC de Fraxiparina son neutralizados por un solo miligramo protamina (23).

Respecto a la variación producida por estas HBPM en los tiempos de tromboplastina activada (APTT), ya en 1976 Anderson observó que una fracción de heparina de 5000 dalton catalizaba la inhibición del factor Xa pero no aumentaba el APTT (63).

En la administración de HBPM se observa una menor actividad lipoproteinlipasa y como consecuencia un menor aumento de la concentración de triglicéridos y de ácidos grasos (23,112).

Aunque inicialmente se consideró a todas las heparinas de bajo peso molecular de idénticas características, pronto se vio, en los diversos ensayos clínicos, que no todas se comportaban igual. Se observó que dependiendo de la distribución homogénea de los pesos moleculares, y según su relación con la densidad de carga, tenían una diferente facilidad de unión al endotelio vascular (109).

Son múltiples las diferencias que podemos encontrar entre los distintos preparados (98,124) (tabla VII). Todas estas diferencias unidas al hecho de que no se conozcan aún todos sus mecanismos de acción, sugieren que las HBPM deban considerarse distintas tanto desde el

Tabla VII. Diferencias entre los distintos preparados de
H B P M (9 8)

- 1.- Fuente u origen.
 - 2.- Tipo de despolimerización por la que se obtienen.
 - 3.- Distinto rango de pesos moleculares.
 - 4.- Composición bioquímica de la molécula de heparina final obtenida.
 - 5.- Composición final de cada producto:
 - * Componentes de afinidad y de no afinidad a la AT-III.
 - * Componentes no despolimerizados.
 - * Aditivos y conservantes.
 - 6.- Características de biodisponibilidad.
-

punto de vista biológico como de las dosis necesarias para conseguir la máxima eficacia clínica y menor número de complicaciones hemorrágicas. Tendremos que considerar como fármacos diferentes a las distintas preparaciones comerciales, de las que sólo se puede decir que tienen a la heparina como ascendiente común.

Las heparinas de bajo peso molecular, al compararlas con placebo, se han mostrado superiores (125,126,127,128,129). Así mismo, ha sido descrita la eficacia y seguridad que poseen en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos (100,125,126,130).

En un principio, cuando se compararon las heparinas fraccionadas y no fraccionadas, se describieron menos hemorragias con las HBPM en animales (119,131,132,133) y algunos ensayos con placebo sólo les atribuían un 3.6% de las hemorragias (134). Más tarde, se observaron resultados similares con ambas, por lo que actualmente se considera que ambos tipos de heparina, en dosis profilácticas, tienen el mismo riesgo de sangrado en cirugía general y ortopédica; aunque, existe la posibilidad de que las HBPM tengan un menor riesgo de sangrado en cirugía ortopédica (135).

En la actualidad, se considera que las heparinas de bajo peso molecular tienen las mismas contraindicaciones que las no fraccionadas (32); no se recomienda su utilización en pacientes con endocarditis bacteriana, o con alteraciones hemorrágicas no controladas o en aquellos con riesgo de hemorragia (hipertensión grave o

úlceras pépticas). Respecto al riesgo de trombocitopenia, se advierte que el recuento plaquetario debe ser monitorizado si se administran HBPM durante más de 5 días y se suspenderá la profilaxis si aparece la misma (136).

c) **ANTIAGREGANTES.** La efectividad de este grupo de fármacos ha sido puesta en entredicho por distintas revisiones (32,52,91,137).

En distinto sentido, se ha definido un metaanálisis actual, que ha registrado como la terapia antiagregante produce una reducción altamente significativa de la trombosis venosa profunda; así como una reducción proporcional de la embolia pulmonar. La reducción proporcional en la TVP fue la misma en los pacientes con cirugía general, ortopédica traumática y ortopédica electiva (y en pacientes no quirúrgicos con alto riesgo de tromboembolismo). Para el embolismo, el número de pacientes afectados fue menor, pero las reducciones fueron también significativas (138).

El anterior metaanálisis también compara los distintos regímenes antiagregantes (ácido acetil salicílico con y sin dipyridamol, hidroxiclороquina y ticlopidina) y concluye puntualizando que todos ellos fueron eficaces, excepto la ticlopidina, en disminuir la TVP. En cambio, para el EP fueron eficaces sólo el ácido acetil salicílico y la hidroxiclороquina (138).

La ticlopidina es un reciente agente antiagregante que ha sido utilizado en varios trastornos trombóticos

aunque, por el momento, no ha mostrado su efectividad en prevenir la TVP (137,138).

d) DEXTRANOS. Los dextranos son polímeros parcialmente hidrolizados de la glucosa, obtenidos de la bacteria *Leuconostoc mesenteroides* (139) y a los que se les atribuye la facultad de lizar la fibrina y efectos sobre el fluido sanguíneo, plaquetas y endotelio (32). Todo ello los convierten en fármacos capaces de ser utilizados preventivamente frente a los graves problemas que representan en sí misma la complicación tromboembólica.

Existen dos formas de dextrano de similar efecto (43), una con un peso molecular medio de 70.000-75.000 (con dependencia del preparado farmacéutico) y la otra, de alrededor de 40.000 (139).

Ha sido descrita la disminución que producen del embolismo pulmonar en operaciones de cadera (140) y en algunos estudios, se han mostrado superiores a las bajas dosis de heparina subcutánea en estas operaciones de alto riesgo (52).

Las limitaciones para su uso incluyen su administración intravenosa, el riesgo de sangrado, la sobrecarga del volumen plasmático (con precaución en pacientes cardiopatas), las reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia) y su coste (32,43,141).

Así mismo, se le imputan dos inconvenientes, el no haber sido evaluados en pacientes médicos y su limitada eficacia en cirugía general (32).

Por lo descrito, algunos autores han propuesto la utilización de dextranos en pacientes de alto riesgo, en los que la heparina subcutánea está contraindicada (52).

e) ANTICOAGULANTES ORALES. Los anticoagulantes orales han mostrado su eficacia a dosis moderadas en cirugía ortopédica y ginecológica (56,142).

La warfarina ha disminuido significativamente la TVP en operaciones de fractura de cadera (143), en cirugía mayor ginecológica (144,145) y en reemplazamiento electivo de cadera (32).

La administración de warfarina a dosis bajas y fijas (1 mg/día) ha sido efectiva en pacientes de cirugía ginecológica (145). Aunque, cuando se ha utilizado esta misma posología en pacientes ortopédicos, se ha observado su ineficacia (142,146).

El acenocumarol es otro derivado cumarínico, comercializado casi exclusivamente en los países europeos y de uso y acción similares a warfarina (147).

Debido al aumento del tiempo de protrombina que necesitan para ser efectivos, los anticoagulantes orales tienen como principal complicación la hemorragia, que ocurre con una frecuencia que oscila entre el 2.5 y el 27%. Además, precisan de controles de laboratorio frecuentes, no se recomienda su uso durante el embarazo y el riesgo de interacciones con otros fármacos es muy importante (63,108,148).

Los factores que influyen la acción o el metabolismo

de las cumarinas generalmente pueden dividirse en los que interfieren con la unión a la albúmina y los que incrementan o disminuyen el aclaramiento. Otras interacciones pueden ocurrir cuando hay modificaciones en los factores de coagulación, en la absorción de la vitamina K o aparecen defectos de la hemostasia (52) (tabla VIII).

El elevado número de posibles interacciones y la polimedicación que sufren los enfermos hospitalizados, tiene como consecuencia un aumento de la probabilidad de que coexistan, en un mismo tratamiento, anticoagulante y un potenciador o inhibidor de su acción. Así, ante estas circunstancias y según sea el caso, existe un mayor riesgo de hemorragias (como principal efecto adverso) o de trombosis (como fracaso terapéutico) cuando administramos anticoagulantes orales.

f) OTROS FARMACOS. Actualmente hay disponibles algunos fármacos inhibidores de la trombina independientes de la ATIII, tales como la hirudina, fragmentos de la hirudina y péptidos de pequeño tamaño molelular. Así mismo, se han descrito dos inhibidores del factor Xa independientes de ATIII (149).

Tabla VIII. Algunas interacciones de la warfarina (52)

Potenciadores
(Prolongan el tiempo
de protrombina)

Inhibidores
(Reducen el tiempo
de protrombina)

Alcohol
Alopurinol
Amiodarona
Esteroides anabolizantes
Cimetidina
Disulfiram
Eritromicina
Enfermedad hepática
Estados hipermetabólicos
Dieta pobre en Vitamina K
Metronidazol
AINES
Fenilbutazona
Fenitoina
Quinidina
Trimetroprim-Sulfametoxazol

Corticoides adrenales
Barbúricos
Colestiramina
Diuréticos
Griseofulvina
Resistencia hereditaria
Dieta rica en Vitamina K
Contraconceptivos orales
Rifampicina
Uremia

Tras describir cada uno de los métodos profilácticos, la recomendación de utilizar, en los distintos grupos de riesgo, sólo uno de ellos, no resulta fácil. Aunque las heparinas (fraccionadas y no fraccionada) tienen más aceptación entre algunos grupos de expertos (25,150), una revisión que recientemente ha aparecido sobre la TVP, no se define claramente a favor de ninguno de los métodos descritos, y propone diversas alternativas para realizar la profilaxis primaria según el grupo de riesgo (tabla IX)(27).

Tabla IX. Métodos profilácticos recomendados según el grupo
de riesgo (2 7)

a) Bajo riesgo

- * Compresión mediante medias elásticas y movilización temprana.

b) Riesgo moderado

- * Heparina no fraccionada.
- * Heparina de bajo peso molecular.
- * Compresión neumática intermitente.
- * Dextrano.

c) Alto riesgo

- * Heparina no fraccionada.
 - * Heparina de bajo peso molecular.
 - * Compresión neumática intermitente.
 - * Dextrano.
 - * Dosis ajustadas de warfarina.
-

2. PLANTEAMIENTO

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es un problema de permanente actualidad; su incidencia y riesgo potencial; sus frecuentes secuelas; así como las implicaciones clínicas, sociales y económicas que de ellas derivan, explican, de forma simple pero clara su importancia.

La trascendencia sanitaria de esta enfermedad, reside en la morbi-mortalidad propia del tromboembolismo pulmonar (TEP) y del síndrome postrombótico (SPT), principales complicaciones de la trombosis venosa profunda (TVP).

En Estados Unidos se ha estimado que la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar se asocian con unas 300.000-600.000 hospitalizaciones anuales y que más de 50.000 individuos mueren cada año por su causa (43).

En los pacientes sometidos a intervención quirúrgica, la incidencia de TVP, si no se adopta ninguna medida profiláctica, es del 22.4% en cirugía general y del 46.5% y del 49.0% en cirugía ortopédica electiva y cirugía ortopédica traumática respectivamente (28). No obstante, esto no quiere decir que nos encontremos ante una patología exclusiva de los pacientes quirúrgicos, ya que en ciertas patologías y en pacientes inmovilizados con otros factores de riesgo añadidos, grupos de consenso recomiendan la profilaxis (32).

Según un reciente estudio, realizado en Gran Bretaña, el 9% de los pacientes ingresados en un Hospital General fallecen y el 10% de estos exitus es debido al embolismo pulmonar (32). Acorde con ello, estudios post-mortem muestran que el embolismo pulmonar masivo representa el 5-10% de las muertes hospitalarias (36).

El TEP, muchas veces aparece sin ninguna TVP manifiesta, tiene difícil diagnóstico in vivo y su tratamiento suele iniciarse demasiado tarde para ser eficaz. Hasta el punto que casi el 90% de las muertes por EP se producen dentro de la primera o segunda hora de originarse el cuadro, impidiendo un diagnóstico correcto y el consiguiente tratamiento (151,152).

La identificación de los pacientes de riesgo y su profilaxis es el método de elección, no sólo en términos de coste-eficacia, sino también debido a la morbi-mortalidad propia de los pacientes ingresados en un centro hospitalario.

La aplicación de medidas profilácticas ha logrado disminuir la mortalidad y la morbilidad asociadas a la enfermedad tromboembólica (28,91,92).

En España, como en otros países de nuestro entorno, han surgido trabajos que avalan la poca utilización que se hace de los métodos profilácticos de la TVP (36,153,154,155,156). En todos ellos, se ha realizado una descripción de la problemática existente, pero en ninguno se ha propuesto y desarrollado medidas de actuación, para así subsanar el grave problema detectado.

Por todo ello, nos hemos planteado, como objetivo general, mejorar el nivel de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en nuestro centro, con la finalidad de hacer disminuir la importante morbi-mortalidad asociada a esta enfermedad.

Como objetivos específicos, en primer lugar, nos hemos propuesto evaluar la utilización de la profilaxis tromboembólica y, a continuación, tras confirmar la presumible infrutilización, conseguir mejorar el nivel de profilaxis de

la TVP mediante la adopción de una serie de medidas de
- intervención.

3. PACIENTES Y METODO

3.1. DISEÑO

El diseño escogido para este EUM se explica por tener como hipótesis inicial la existencia de una infrautilización mejorable de la profilaxis del tromboembolismo venoso.

Nuestro estudio se inicia con una primera fase de confirmación de la hipótesis inicial, en la que se evaluó cualitativamente la prescripción de la profilaxis tromboembólica en nuestro hospital.

Tras confirmar la infrautilización, se realizó una intervención correctora, dirigida a potenciar una adecuada profilaxis tromboembólica.

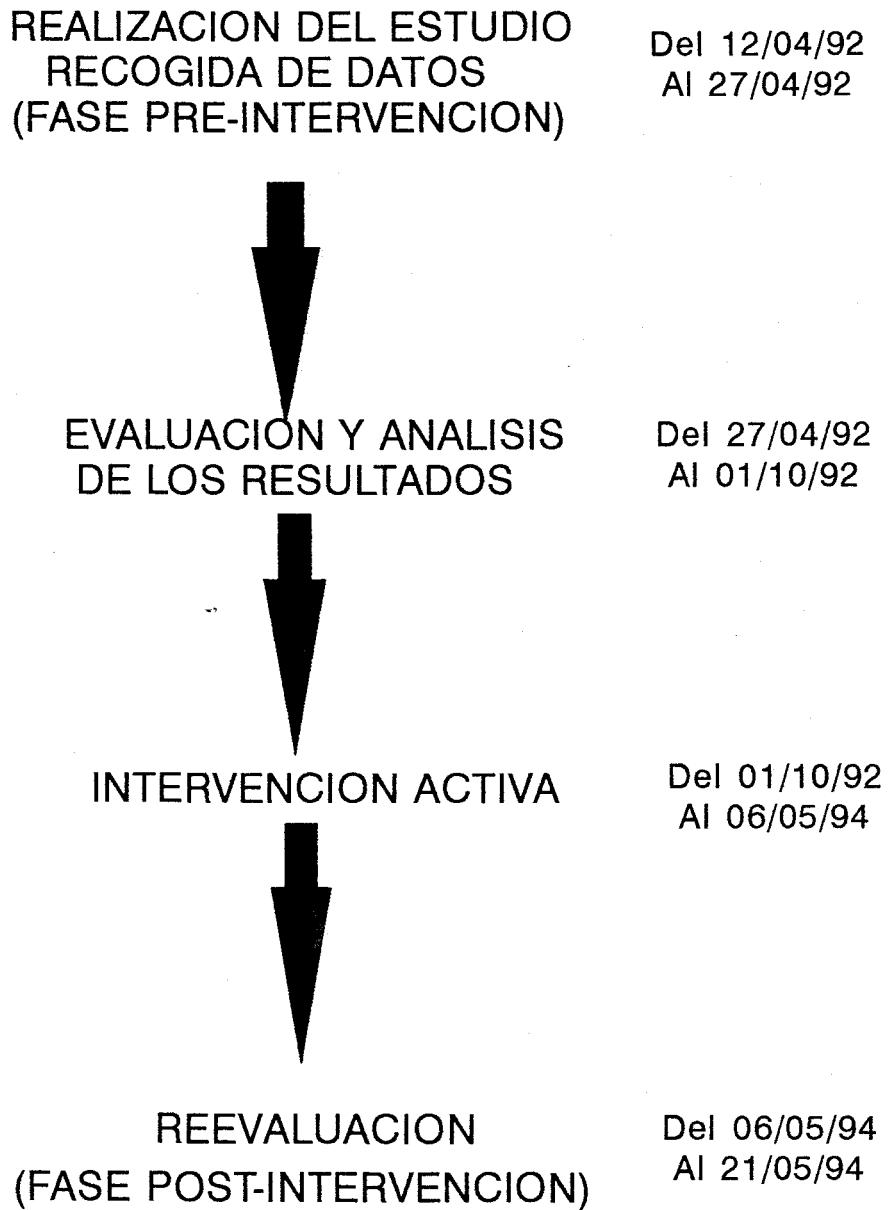
Para finalizar, se ha efectuado una reevaluación de la utilización de profilaxis y una comparación de los resultados obtenidos en las fases de pre y post-intervención.

El presente EUM se califica metodológicamente, en su conjunto, como un estudio de intervención antes-después (pre-post intervención) sin grupo control, que se fundamenta en la realización de dos estudios analíticos cualitativos del tipo indicación-prescripción (figura 4).

Asimismo, al utilizar en el análisis cualitativo de los resultados, unos criterios previamente establecidos para el uso de la profilaxis tromboembólica, nos encontramos finalmente ante una auditoría terapéutica.

En el diseño de nuestro estudio no ha tenido cabida un

Figura 4. Cronograma de la auditoría.



grupo de control externo, ya que por motivos éticos la intervención se dirigió a todos los facultativos de los Servicios de Medicina Interna y de Cirugía. Sí se consideró, en el análisis de los resultados, un grupo de control interno, que es el compuesto por los pacientes con bajo riesgo de sufrir la enfermedad tromboembólica, en los cuales no es necesaria la aplicación rutinaria de medidas profilácticas específicas.

3.2. TAMAÑO DE MUESTRA

Según lo reportado por otros autores (36), esperamos detectar inicialmente una cobertura de profilaxis del 30% en los pacientes de riesgo de sufrir ETV.

Si se confirmara esta infrautilización y tras realizar la intervención, el estándar de calidad de la prescripción, que nos hemos propuesto alcanzar, es el incremento al doble de esta cobertura inicial (30%), es decir lograr la utilización de la profilaxis en el 60% de los pacientes considerados a riesgo.

El tamaño de la muestra, a tomar para cada grupo, viene dado por la expresión (157):

$$n = \left(\frac{Z_a \sqrt{2p(1-p)} + Z_b \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

Donde:

- p1: porcentaje de utilización de profilaxis antes de la intervención.
p2: porcentaje de utilización de profilaxis después de la intervención.

$$p = \frac{p1 + p2}{2}$$

Za: variante estándar normal de alfa.

Zb: variante estándar normal de beta.

Para aumentar la profilaxis de un 30% a un 60%, si se considera un error $\alpha = 0.05$ y una potencia $\beta = 0.2$ (a los que corresponden un Za y Zb de 1.96 y de 0.842), obtenemos un valor final de $n = 41.98$. Así, necesitaríamos 42 pacientes de riesgo para cada una de las fases del estudio (pre y post-intervención).

Hay que considerar que no todos los pacientes incluidos van a poder ser considerados como de riesgo. Anderson y cols. (36), en un estudio similar pero sin considerar la inmovilización como un factor de riesgo, obtuvieron que sólo un 17% de los pacientes eran de riesgo. Otros autores, que si consideraban la inmovilización, detectaron porcentajes superiores al 80% (35). Siendo conservadores, creemos aceptable fijar que encontraremos al menos un 25% de pacientes de riesgo en nuestro estudio.

Debido a lo anteriormente expuesto, necesitaríamos cuatro veces el tamaño de muestra calculado en un principio, es decir, tendríamos que aportar un mínimo de 168 pacientes (4 x 42) a cada una de las fases del trabajo.

El número de pacientes hospitalizados, en un momento dado, en los Servicios de Cirugía General y Medicina Interna, supera claramente a estos 168 pacientes necesitados.

3.3. SELECCION DE LA MUESTRA Y RECOGIDA DE DATOS

La primera fase de recogida de datos (pre-intervención), se ha realizado en el contexto de un Estudio Multicéntrico Nacional, promovido por la Sociedad Española de Farmacología Clínica, en el que han participado, además de nuestro centro, seis hospitales españoles (158).

Hay que mencionar que el presente trabajo recoge un número de pacientes superior a los aportados por nuestro centro al Estudio Multicéntrico Nacional, ya que se ha podido recuperar una serie de pacientes no incluidos inicialmente en el multicéntrico por tener una información incompleta.

Los criterios de inclusión y de exclusión, considerados en la fase de pre-intervención, han sido los siguientes:

Criterios de inclusión. Todos los pacientes ingresados en los Servicios de Cirugía General y Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío el día que se realizó el corte transversal (12/4/92).

Criterios de exclusión. Enfermos que estuvieron ingresados, el día del corte transversal, en otros servicios del hospital, tales como: Infecciosos, Hepatología, Urología, Cardiología o Neurología. Así como, aquellos a los que se les administraba anticoagulantes para el tratamiento de un tromboembolismo venoso.

De los pacientes identificados e incluidos en el estudio, se ha registrado información anterior (desde el ingreso) y posterior al corte transversal (seguimiento de 15 días o hasta el alta hospitalaria si hubiera tenido lugar antes), mediante un protocolo estructurado (Anexo I).

El seguimiento de los pacientes ha tenido una duración de 15 días; al tomar como referencia, el Comité Coordinador del Estudio Multicéntrico Nacional, la duración media del ingreso en el Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona (± 2 DE).

Para el registro de los datos se ha empleado un protocolo estructurado en el que aparecen los datos personales del paciente, diagnósticos, fecha de ingreso y de alta, factores de riesgo, utilización de heparina, otras medidas profilácticas y posibles contraindicaciones (Anexo I).

Con este diseño, se han tratado de evitar los inconvenientes de un simple corte transversal o de un estudio retrospectivo, aportando una información más completa sobre algunos acontecimientos que se desarrollan

a lo largo de la estancia hospitalaria de un paciente, como es el caso concreto de la inmovilización.

En el proceso de recogida de datos han colaborado residentes pertenecientes al Servicio de Farmacia del Hospital.

Para lograr una mayor objetividad, la información necesaria para la cumplimentación del protocolo se ha obtenido a través de varias fuentes: historias clínicas, hojas de tratamiento de enfermería y consultas con los pacientes y/o enfermeras.

Los factores de riesgo que han sido considerados se recogen en la tabla X (32,36,43,44,158).

Como comentarios a los factores de riesgo debemos de establecer las siguientes puntualizaciones:

- . Insuficiencia cardíaca. Se ha considerado cuando es el motivo del ingreso, cuando acompaña a la patología motivo de ingreso o cuando es crónica.

- . Accidente vascular cerebral. Se han considerado sólo los accidentes cerebrovasculares no hemorrágicos que afectaran a las extremidades inferiores.

- . Inmovilización. Se ha considerado inmovilización cuando el paciente no deambula (reposo permanente en cama o en silla) en un periodo mayor o igual a 6 días.

Se ha contabilizado el número total máximo de días consecutivos que el paciente esté inmovilizado hasta

Tabla X. FACTORES DE RIESGO

- . Cirugía mayor > 30 min. con anestesia general o epidural.
 - . Insuficiencia cardíaca.
 - . Edad > 40 años.
 - . Accidente cerebrovascular establecido no hemorrágico que afecte a extremidades inferiores.
 - . Antecedente de trombosis venosa profunda.
 - . Antecedente de tromboembolismo pulmonar.
 - . Neoplasia.
 - . Inmovilización mayor o igual a 6 días.
 - . Obesidad.
 - . Traumatismos (fractura o cirugía de pelvis, cadera o extremidades inferiores).
 - . Parálisis de extremidades inferiores.
 - . Trombofilia (déficit de proteína C, proteína S o antitrombina III. Anticuerpos antifosfolípido o anticoagulante lúpico).
 - . Síndrome nefrótico.
 - . Deshidratación.
 - . Tratamiento con dosis altas de estrógenos.
 - . Embarazo.
 - . Parto
 - . Insuficiencia respiratoria crónica.
 - . Quemaduras.
 - . Sepsis.
 - . Varices.
 - . Insuficiencia venosa profunda.
 - . Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
 - . Policitemia vera.
 - . Enfermedad inflamatoria intestinal.
 - . Cardiomiopatía.
 - . Infarto agudo de miocardio actual.
 - . Anasarca.
 - . Pericarditis constrictiva.
 - . Enfermedad de Behçet.
 - . Homocistinuria.
 - . Paraproteinemia.
-

el cierre del estudio

- . Neoplasia. Se ha registrado sólo cuando existen evidencias de actividad actual.
- . Traumatismos. Se han considerado las fracturas o cirugía de pelvis, cadera o extremidades inferiores.
- . Trombofilia. Se consideran déficit de proteína C, proteína S o antitrombina III. Anticuerpos antifosfolípido o anticoagulante lúpico.
- . Tratamiento con dosis altas de estrógenos. Se consideran dosis altas las que superen los 50 μ .

Las contraindicaciones para el uso de anticoagulantes se describen en la tabla XI (110,158).

Dentro del apartado correspondiente a otras medidas profilácticas cabe destacar que se ha considerado rehabilitación precoz a la fisioterapia postoperatoria activa o pasiva durante las 24 primeras horas después de una intervención quirúrgica.

Tabla XI. CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE ANTICOAGULANTES.

- * Trastornos graves de la coagulación.
 - * Hemorragia en periodo activo.
 - * Accidente vascular cerebral hemorrágico reciente.
 - * Lesiones potencialmente sangrantes (ej. úlcera péptica).
 - * Insuficiencia renal crónica terminal.
 - * Hipersensibilidad a la heparina.
 - * Trombocitopenia por heparina previa en pacientes con test de agregación positivo in vitro.
 - * Endocarditis bacteriana.
 - * Postoperatorio tras cirugía de cerebro o médula espinal.
 - * Hipertensión severa.
 - * Aneurisma aórtico.
 - * Embarazo.
-

3.4. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

El análisis cualitativo ha consistido en detectar si ante una determinada situación, en la que está indicada la profilaxis, se prescribe o no la misma.

En primer lugar, para el análisis cualitativo de los resultados, los pacientes incluidos en la fase de pre-intervención se han distribuido según:

- a) La clasificación propuesta por el Grupo de Trabajo del Tromboembolismo Venoso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica en su Estudio Multicéntrico Nacional sobre la Profilaxis del Tromboembolismo Venoso (158) (tabla XII).
- b) La aparición de un factor de riesgo determinante, como es la cirugía. Para ello, se han clasificado los pacientes, según hayan sido o no intervenidos.

En segundo lugar, se han establecido los criterios y los estándares para la utilización de la profilaxis tromboembólica.

El criterio a seguir es la utilización de la profilaxis en todos los pacientes que integran los grupos de moderado y alto riesgo, según la clasificación desarrollada por el Grupo de Trabajo del Tromboembolismo Venoso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (158); según Conferencias de Consenso la profilaxis rutinaria en estos pacientes de

Tabla XII. CLASIFICACION DE LOS PACIENTES EN GRUPOS DE RIESGO

BAJO RIESGO

- Los pacientes no incluidos en los grupos de moderado o alto riesgo.

RIESGO MODERADO

- Cirugía mayor con otro factor de riesgo.
- Inmovilización durante 6 o más días con otro factor de riesgo añadido.
- Trauma importante con otro factor de riesgo.
- Pacientes con tres o más de tres factores de riesgo.

ALTO RIESGO

- Fractura o cirugía ortopédica mayor de pelvis, cadera o extremidad inferior.
 - Cirugía mayor en pacientes neoplásicos.
 - Cirugía mayor, traumatismo, o enfermedad en pacientes con trombosis venosa profunda anterior, embolismo pulmonar o trombofilia.
 - Parálisis de las extremidades inferiores.
 - Amputación de extremidades inferiores.
-

riesgo es admisible y costo efectiva (32).

El estándar de calidad perseguido es el uso de la profilaxis en un alto porcentaje de los pacientes de riesgo, siempre considerando que es el objetivo final es lograr una utilización en el 100% de estos pacientes.

3.5. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION Y METODO ESTADISTICO

La información recogida se ha registrado en el programa informático DBASE3p y los cálculos estadísticos se han realizado utilizando el paquete RSIGMA.

Como pruebas estadísticas, se ha utilizado para las variables cuantitativas la t de Student y para las variables cualitativas la prueba de Chi cuadrado.

La edad se ha expresado como mediana y rango.

3.6. INTERVENCION

Esta fase se inicia al confirmarse la infrautilización de la profilaxis tromboembólica en la fase de pre-intervención.

Se realizaron un conjunto de pasos escalonados, todos con el objetivo de alcanzar una formación objetiva del médico, actuando directamente sobre el origen del problema.

La secuencia de actuaciones ha sido dirigida por la

Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital. A esta Comisión pertenecen: una representación de médicos del hospital, dos Farmacólogos Clínicos y dos Farmacéuticos de Hospital. Seguidamente se describen los pasos dados a lo largo de esta fase:

- a) Creación de un Grupo de Trabajo interno, compuesto por un Farmacéutico Hospitalario, un Farmacólogo Clínico y un Hematólogo.
- b) Presentación de un informe detallado a la Comisión de Farmacia y Terapéutica, correspondiente a los resultados obtenidos en la primera fase.
- c) Elaboración, por parte del Grupo de Trabajo interno, del Protocolo para la Profilaxis del Tromboembolismo (PTEP-92) (Anexo II).
- d) Edición y distribución a todos los facultativos hospitalarios, por parte de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, del Protocolo para la Profilaxis del Tromboembolismo (PTEP-92), en el que se reflejan las recomendaciones de profilaxis atendiendo a los distintos grupos de riesgo.
- e) Planificación de una serie de Sesiones Clínicas, dirigidas especialmente a los servicios médicos implicados (Medicina Interna y Cirugía General),

impartidas por los componentes del Grupo de Trabajo interno. El esquema que se ha seguido en cada una de las Sesiones Clínicas ha sido el siguiente:

- . Exposición de la problemática detectada en el primer corte transversal.
- . Descripción y valoración de la utilización de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis del tromboembolismo venoso.
- . Recordatorio de las recomendaciones según el Protocolo de la Profilaxis del Tromboembolismo (PTEP-92) de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital.

3.7. REEVALUACION

Tras efectuar la medida correctora, siguiendo la misma metodología que en la fase de pre-intervención, se realizó un nuevo estudio transversal prospectivo el día 6 de Mayo de 1994.

Los criterios de inclusión y de exclusión, el análisis de los resultados y el manejo estadístico para evaluar el posible impacto de las medidas de intervención, fueron los mismos que se practicaron en la fase de pre-intervención (apartados 3.1, 3.3 y 3.4)

Las variables, de las poblaciones incluidas en las dos fases del estudio, consideradas para estimar la homogeneidad (datos descriptivos generales) o que pudieran potenciar la menor o mayor utilización de profilaxis antes o después de la intervención (variables pronóstico), aparecen en la tabla XIII.

Se ha considerado como grupo de control interno al compuesto por los pacientes de bajo riesgo. Durante la fase de intervención siempre se ha reflejado la no necesidad de aplicar medidas profilácticas específicas y rutinarias en este grupo de pacientes.

Tabla XIII. DATOS DESCRIPTIVOS GENERALES Y VARIABLES PRONOSTICO

DATOS DESCRIPTIVOS

Número de pacientes
Sexo masculino
Sexo femenino
Edad

VARIABLES PRONOSTICO

Núm de Factores de Riesgo
Edad >40 años
Cirugía
Insuficiencia Cardíaca
Número de pacientes inmovilizados 6 o más días
Obesidad
Neoplasia
Número de pacientes con contraindicaciones

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS (PRE-INTERVENCION)

En el primer corte transversal se han incluido 189 pacientes (90 correspondientes al Servicio de Cirugía General y 99 al de Medicina Interna) y han sido excluidos, por estar siendo tratados de una enfermedad tromboembólica, 9 pacientes, con una edad de 60 años (29-88).

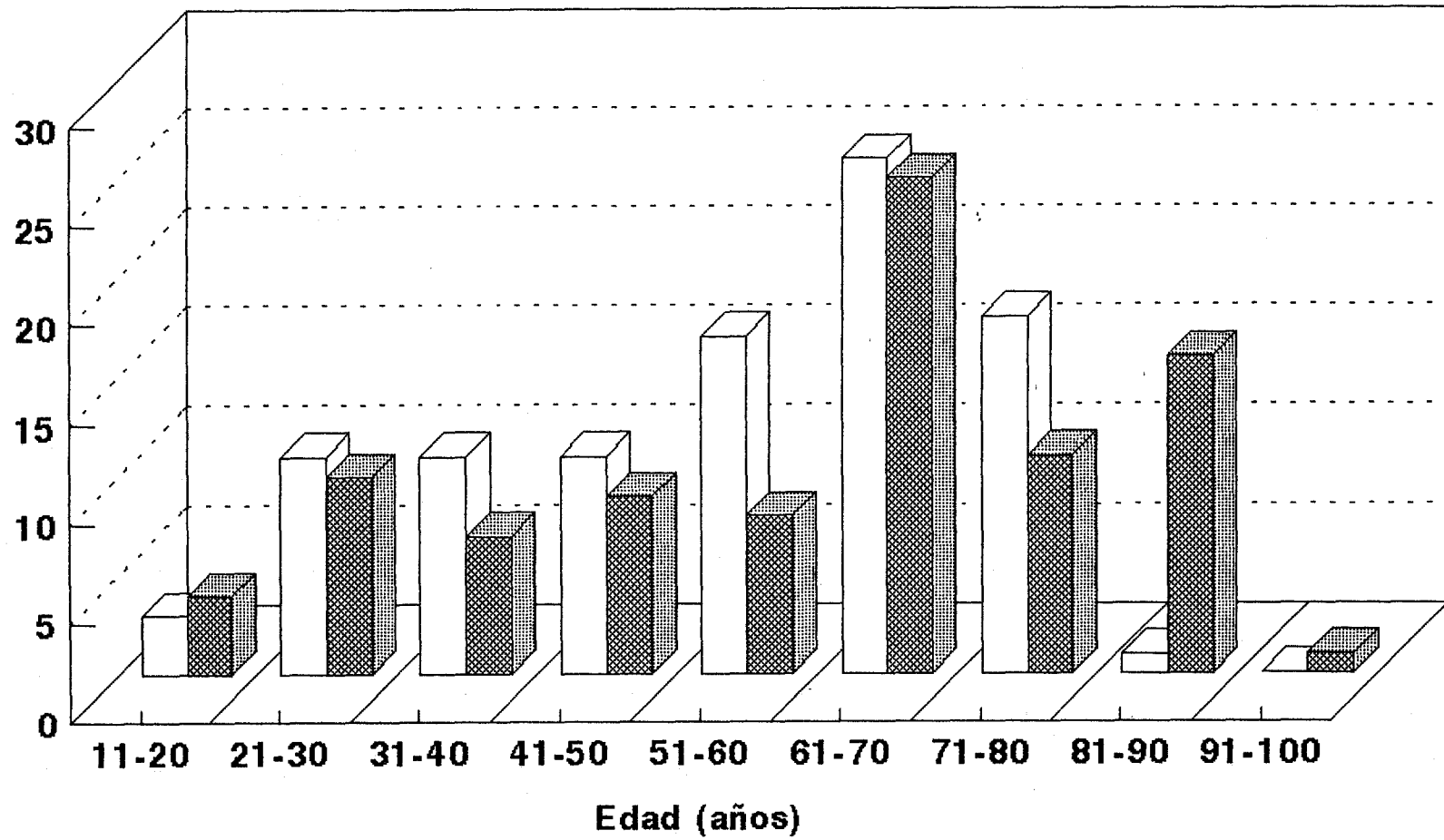
La edad de los pacientes incluidos ha sido de 62 años (13-92) y el número medio de factores de riesgo de 2.12 (DE=1.38) (figura 5); destacan como los más frecuentes: edad (mayor de 40 años), inmovilización (durante 6 o más días), existencia de neoplasia y cirugía.

La distribución de los pacientes, basada en la puntuación total de factores de riesgo, aparece reflejada en la figura 6.

Los pacientes con contraindicaciones han sido 40 (21.2%), 28 pertenecían al Servicio de Cirugía General y 12 al de Medicina Interna ($p < 0.01$). La edad de los mismos ha sido de 62 años (13-86) y dentro de las contraindicaciones ha destacado la hemorragia activa con 25 casos (13.2%) (tabla XIV). Los enfermos que han tenido sólo una contraindicación han sido 36 y 4 los que han tenido dos.

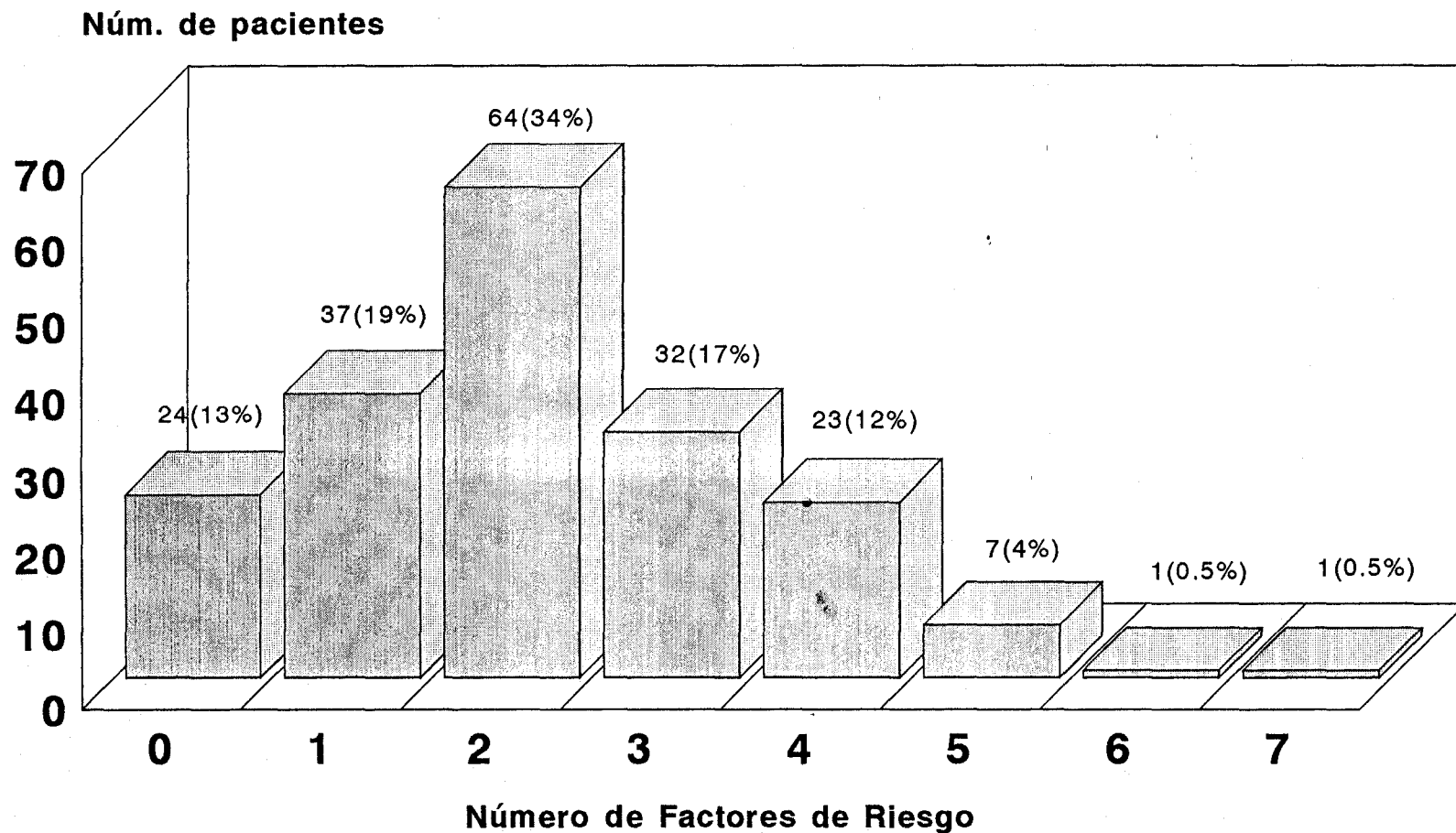
Figura 5. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN EDAD Y SEXO (PRE-INTERVENCION)

Núm. de pacientes



□ Sexo Masculino ■ Sexo Femenino

Figura 6. DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN NUMERO DE FACTORES DE RIESGO (PRE-INTERVENCION)



Número total de pacientes: 189.

Número total de factores de riesgo: 401.

**TABLA XIV. CONTRAINDICACIONES REGISTRADAS
(PRE-INTERVENCION)**

CONTRAINDICACIONES	N	%
Hemorragia activa	25	(13.2)
Lesión potencialmente sangrante	11	(5.8)
Insuficiencia Renal Crónica terminal	4	(2.1)
AVC hemorrágico reciente	2	(1)
Embarazo	2	(1)

Nota: se han encontrado 4 pacientes que tenían dos contraindicaciones.

4.1.1. Utilización de métodos profilácticos (pre-intervención)

El número de pacientes que ha recibido profilaxis tromboembólica ha sido de 22 (11.6%). Por servicios, la profilaxis ha sido más común en el Servicio de Medicina Interna que en el de Cirugía General (18.2% vs 4.4%; $p < 0.01$).

El desglose de los métodos profilácticos se ha efectuado en la tabla XV. Las Heparinas de Bajo Peso Molecular ha sido la profilaxis más frecuentemente empleada, con el 82% de las practicadas.

La duración de la profilaxis con heparina ha sido de 13.41 días (DE=8.85), prescribiéndose ésta en un caso a pesar de estar contraindicada.

La utilización de profilaxis tromboembólica según el número de factores de riesgo se refleja en la figura 7.

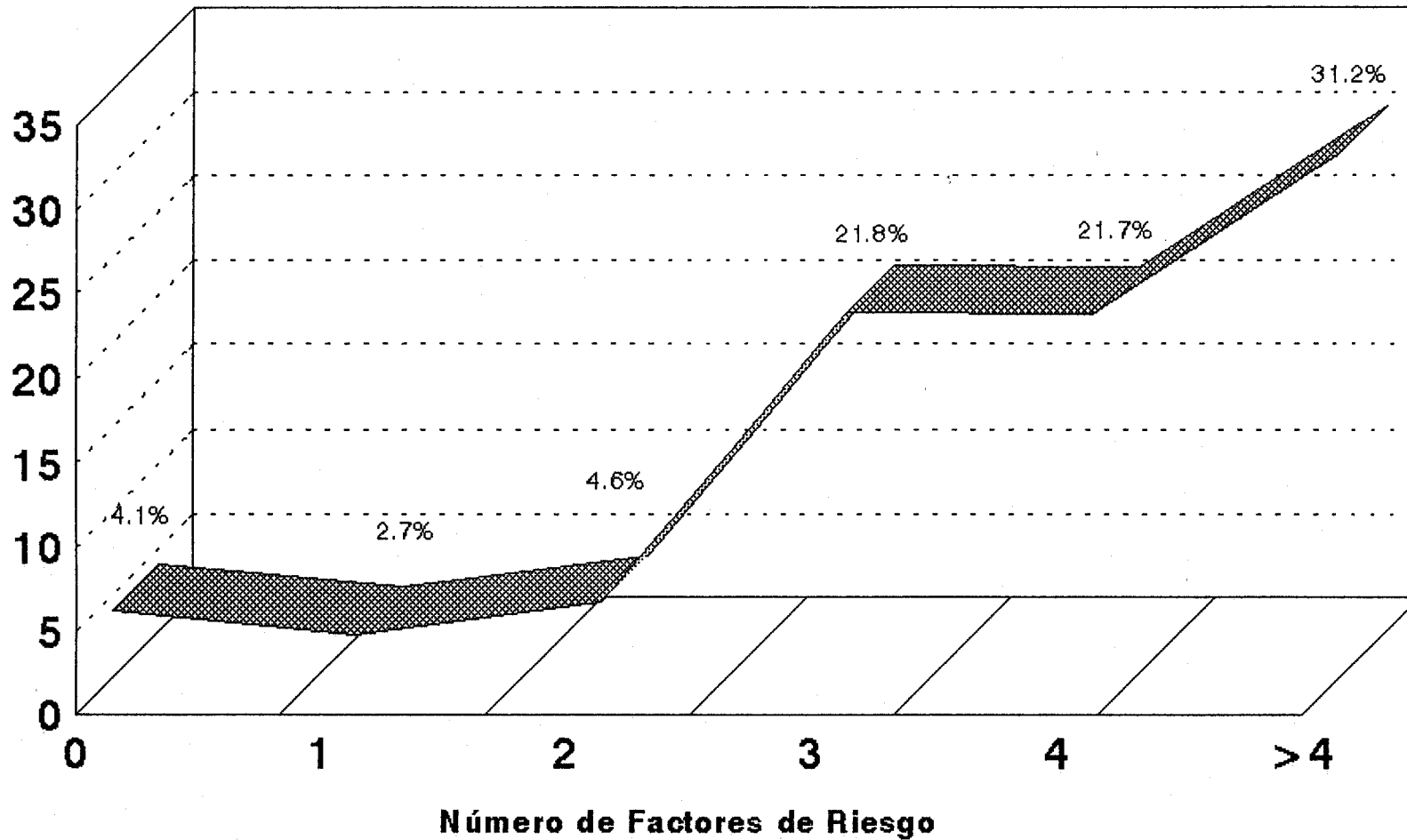
TABLA XV. METODOS PROFILACTICOS (PRE-INTERVENCION)

METODOS PROFILACTICOS	NUM. DE PACIENTES	% DEL TOTAL DE PROFILAXIS
* HEPARINA NO FRACCIONADA:		
Cálcica	1	4.5
* HEPARINA FRACCIONADA:		
Nadroparina	11	50
Tedelparina	6	27.3
Enoxaparina	1	4.5
* OTROS METODOS PROFILACTICOS:		
Cumarinas	2	9.1

Nota: un tipo de heparina no fue registrada (4.5%).

Figura 7. UTILIZACION DE PROFILAXIS SEGUN NUMERO DE FACTORES DE RIESGO (PRE-INTERVENCION)

Porcentaje de pacientes con profilaxis



4.2. RESULTADOS (POST-INTERVENCION)

Los pacientes incluidos han sido 171 (82 correspondientes al Servicio de Cirugía General y 89 al de Medicina Interna) y los excluidos, con una edad de 62 años (13-74), 12.

La edad de los pacientes incluidos en la fase de post-intervención ha sido de 64 años (14-89) (figura 8) y el número medio de factores de riesgo de 2.39 (DE=1.34); destacan como los más frecuentes: edad (mayor de 40 años), inmovilización (durante 6 o más días), cirugía y obesidad.

La distribución de los pacientes, basada en la puntuación total de factores de riesgo, aparece reflejada en la figura 9.

Los pacientes con contraindicaciones han sido 27 (15.8%), 21 correspondían al Servicio de Cirugía General y 6 al de Medicina Interna ($p < 0.01$). La edad de los mismos ha sido de 73 años (38-83) y dentro de las contraindicaciones destaca el padecer hemorragia activa con 22 casos. De todos los pacientes, ninguno ha tenido dos contraindicaciones para el uso de profilaxis (tabla XVI).

Figura 8. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN EDAD Y SEXO (FASE POST-INTERVENCION)

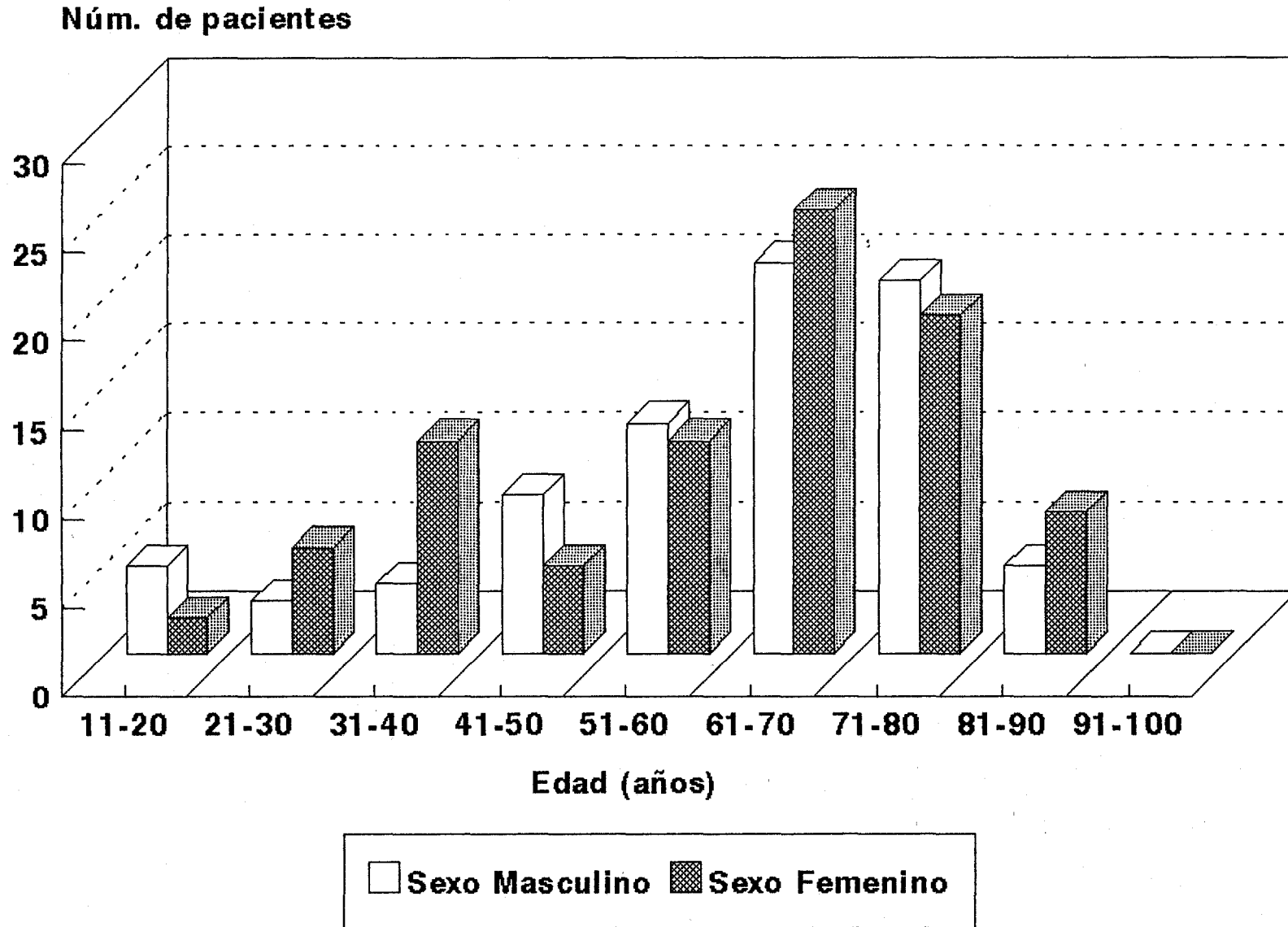
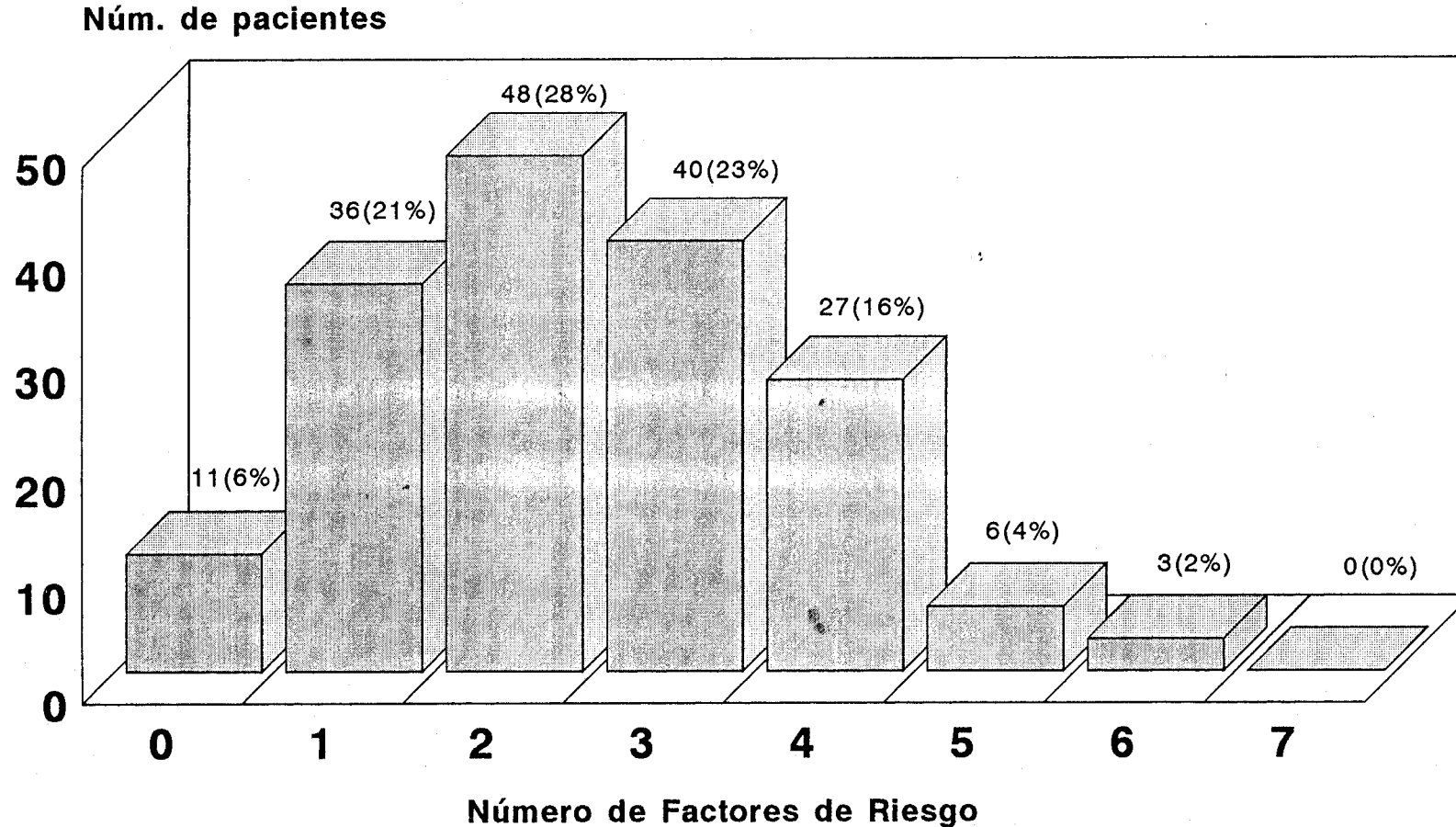


Figura 9. DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN NUMERO DE FACTORES DE RIESGO (POST-INTERVENCION)



Número total de pacientes: 171.

Número total de factores de riesgo= 408.

**TABLA XVI. CONTRAINDICACIONES REGISTRADAS
(POST-INTERVENCION)**

CONTRAINDICACIONES	N	%
Hemorragia activa	22	(12.8)
Lesión potencialmente sangrante	5	(2.9)
Insuficiencia Renal Crónica terminal	0	(0)
AVC hemorrágico reciente	0	(0)
Embarazo	0	(0)

4.2.1. Utilización de métodos profilácticos (post-intervención)

El número de pacientes que ha recibido profilaxis ha sido de 51 (29.8%). La utilización de profilaxis tromboembólica ha sido más frecuente en el Servicio de Medicina interna (37.1% vs 21.9%; $p < 0.05$).

El desglose de los métodos profilácticos practicados se ha efectuado en la tabla XVII. La administración de Heparinas de Bajo Peso Molecular ha sido la profilaxis más empleada, con el 98% de las practicadas.

La duración de la profilaxis con heparina ha sido de 10.24 días (DE=10.76), prescribiéndose ésta en dos pacientes a pesar de estar contraindicado su uso.

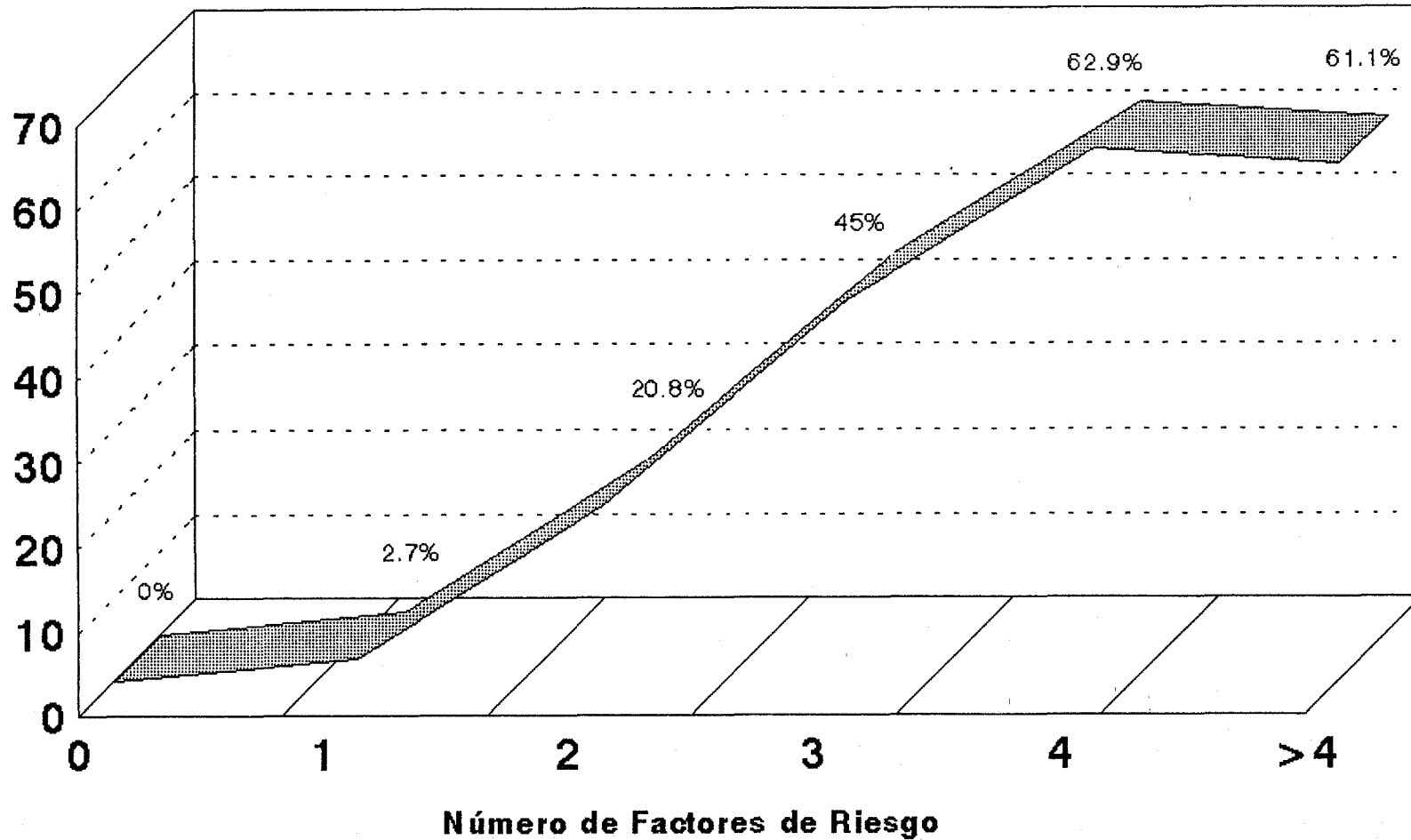
La utilización de profilaxis tromboembólica según el número de factores de riesgo se refleja en la figura 10.

TABLA XVII. METODOS PROFILACTICOS (POST-INTERVENCION)

METODOS PROFILACTICOS	NUM. DE PACIENTES	% DEL TOTAL DE PROFILAXIS
* HEPARINA NO FRACCIONADA:		
Cálcica	0	0
* HEPARINA FRACCIONADA:		
Nadroparina	40	78.4
Tedelparina	9	17.6
Enoxaparina	1	2
* OTROS METODOS PROFILACTICOS:		
Cumarinas	1	2

Figura 10. UTILIZACION DE PROFILAXIS SEGUN NUMERO DE FACTORES DE RIESGO (POST-INTERVENCION)

Porcentaje de pacientes con profilaxis



4.3. COMPARACION DE LOS RESULTADOS (FASES DE PRE Y POST-INTERVENCION)

Los datos descriptivos generales y variables pronóstico de las dos poblaciones del estudio (fases pre y post-intervención) se distribuyen de forma homogénea (tablas XVIII y XIX).

El número de pacientes excluidos (9 vs 12) por sufrir tratamiento de la enfermedad tromboembólica y la edad de los mismos, 60 (29-88) vs 62 (14-89), fueron similares en ambas poblaciones.

La edad (mayor de 40 años) y la inmovilización (durante 6 o más días) han sido los dos factores de riesgo más frecuentes en los dos grupos de pacientes incluidos. Al comparar ambas poblaciones, se han observado diferencias significativas en la aparición de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia respiratoria crónica, enfermedad inflamatoria intestinal y cardiomiopatía (tabla XX).

En ninguna de las dos fases del estudio se ha observado correlación entre la edad y el número de factores de riesgo.

El número de contraindicaciones, registradas antes y después de la intervención, no ha experimentado una variación significativa (21.2% vs 15.8%).

La distribución de las contraindicaciones por servicio clínico, en ambas fases del estudio, ha sido desigual, ya que éstas han sido más frecuentes en el Servicio de Cirugía ($p < 0.01$). Este hecho se debe fundamentalmente a que los

**TABLA XVIII. DATOS DESCRIPTIVOS GENERALES
(PRE Y POST-INTERVENCION)**

FACTORES DE RIESGO	PRE-INTERVENCION			POST-INTERVENCION			Significación
	N	%	IC(95%)	N	%	IC(95%)	
NUM. DE PACIENTES	189		(DS 1.38)	171		(DS 1.34)	ns.
SEXO MASCULINO	98	51.9	(44.5-59.1)	82	47.9	(40.3-55.7)	ns.
SEXO FEMENINO	91	48.1	(40.9-55.5)	89	52.1	(44.3-59.7)	ns.
EDAD	62		(13-92)	64		(14-89)	ns.

**TABLA XIX. VARIABLES PRONOSTICO
(PRE Y POST-INTERVENCION)**

FACTORES DE RIESGO	PRE-INTERVENCION			POST-INTERVENCION			Significación
	N	%	IC(95%)	N	%	IC(95%)	
NUM. DE F.R.	2.12		(DS 1.38)	2.39		(DS 1.34)	ns.
CIRUGIA	35	18.5	(13.4-21.9)	45	26.3	(20.0-33.7)	ns.
IC	26	13.8	(9.3-19.7)	21	12.3	(7.9-18.7)	ns.
EDAD>40 AÑOS	141	74.6	(67.6-80.5)	138	80.7	(73.8-86.2)	ns.
NEOPLASIA	37	19.6	(14.3-26.1)	21	12.3	(7.9-18.4)	ns.
INMOVILIZACION	57	30.2	(23.8-37.3)	63	36.8	(29.7-44.6)	ns.
OBESIDAD	26	13.8	(9.3-19.7)	34	19.9	(14.3-26.8)	ns.
PACIENTES CONTRAIND.	40	21.2	(15.7-27.8)	27	15.8	(10.8-22.3)	ns.

**TABLA XX. FACTORES DE RIESGO
(PRE Y POST-INTERVENCION)**

FACTORES DE RIESGO	PRE-INTERVENCION			POST-INTERVENCION			Significación
	N	%	IC(95%)	N	%	IC(95%)	
CIRUGIA	35	18.5	(13.4-21.9)	45	26.3	(20.0-33.7)	ns.
IC	26	13.8	(9.3-19.7)	21	12.3	(7.9-18.7)	ns.
EDAD>40 AÑOS	141	74.6	(67.6-80.5)	138	80.7	(73.8-86.2)	ns.
AVC	4	2.1	(0.7- 5.7)	3	1.7	(0.4-5.4)	ns.
NEOPLASIA	37	19.6	(14.3-26.1)	21	12.3	(7.9-18.4)	ns.
INMOVILIZACION	57	30.2	(23.8-37.3)	63	36.8	(29.7-44.6)	ns.
OBESIDAD	26	13.8	(9.3-19.7)	34	19.9	(14.3-26.8)	ns.
TRAUMATISMO	4	2.1	(0.7- 5.7)	1	0.6	(0.03-3.7)	ns.
DESHIDRATACION	3	1.6	(0.4- 4.9)	5	2.9	(1.1-7.1)	ns.
ESTROGENOS	1	0.5	(0.03- 3.4)	0	0		ns.
EMBARAZO	2	1.1	(0.2- 4.2)	0	0		ns.
INSUF.RES.P.CRONICA	14	7.4	(4.3-12.4)	24	14.0	(9.4-20.4)	p<0.05
SEPSIS	6	3.2	(1.3- 7.1)	3	1.7	(0.4-5.49)	ns.
VARICES	13	6.9	(3.9-11.7)	7	4.1	(1.8-8.6)	ns.
IVP	1	0.5	(0.03- 3.4)	0	0		ns.
EII	8	4.2	(1.9- 8.5)	1	0.6	(0.03-3.7)	p<0.05
CARDIOMIOPATIA	18	9.5	(5.9-14.9)	32	18.7	(13.3-25.5)	p<0.05
IAM	2	1.1	(0.2-4.2)	2	1.2	(0.2-4.6)	ns.
ANASARCA	1	0.5	(0.03- 3.4)	0	0		ns.

pacientes con hemorragia activa se encuentran ingresados en su totalidad en este servicio.

No han existido diferencias significativas entre el número de enfermos que recibían una profilaxis antitrombótica a pesar de tener alguna contraindicación para su uso (0.5% vs 1.2%).

4.3.1. Utilización de métodos profilácticos (pre y post-intervención)

El número de pacientes que recibieron profilaxis fue de 22 (11.6%) vs 51 (29.8%), lo que representa un aumento significativo de la profilaxis tromboembólica en la post-intervención con respecto a los resultados obtenidos antes de la intervención ($p < 0.001$) (figura 11).

La cobertura de la profilaxis por servicios clínicos ha sido, en ambas fases del estudio, más importante en el Servicio de Medicina Interna. Esta cobertura ha experimentado un incremento tras nuestra intervención, tanto en el Servicio de Cirugía General ($p < 0.01$) como en el Servicio de Medicina Interna ($p < 0.01$) (figura 12).

En ambas fases del estudio, las Heparinas de Bajo Peso Molecular ha sido el método profiláctico más comúnmente empleado y siempre su posología ha estado de acuerdo con lo indicado en la bibliografía consultada.

No se han encontrado diferencias cuando se ha comparado la duración de la profilaxis con heparina en las dos poblaciones estudiadas.

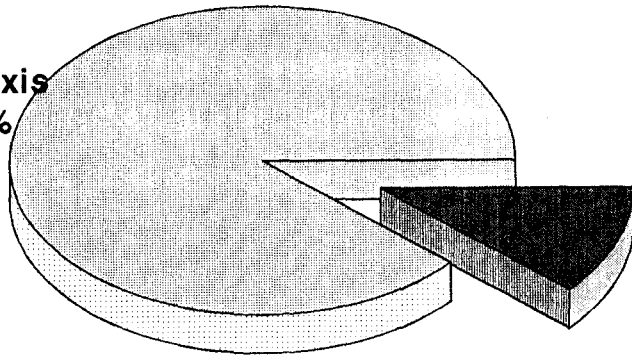
Al comparar la probabilidad de recibir profilaxis antes y después de la intervención, según el número de factores de riesgo de cada paciente, observamos algunas diferencias significativas (figura 13).

Se ha estudiado, mediante un análisis de Chi cuadrado, los factores de riesgo y la utilización de profilaxis tromboembólica pre y post-intervención. La presencia de

**Figura 11. UTILIZACION DE PROFILAXIS
(PRE Y POST-INTERVENCION)**

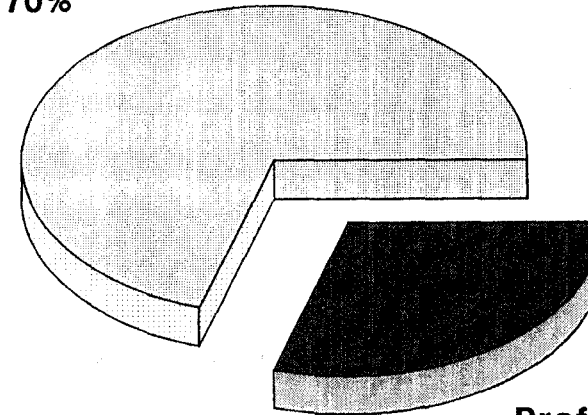
$p < 0.001$

No profilaxis
167 88%



PRE-INTERVENCION

No profilaxis
120 70%

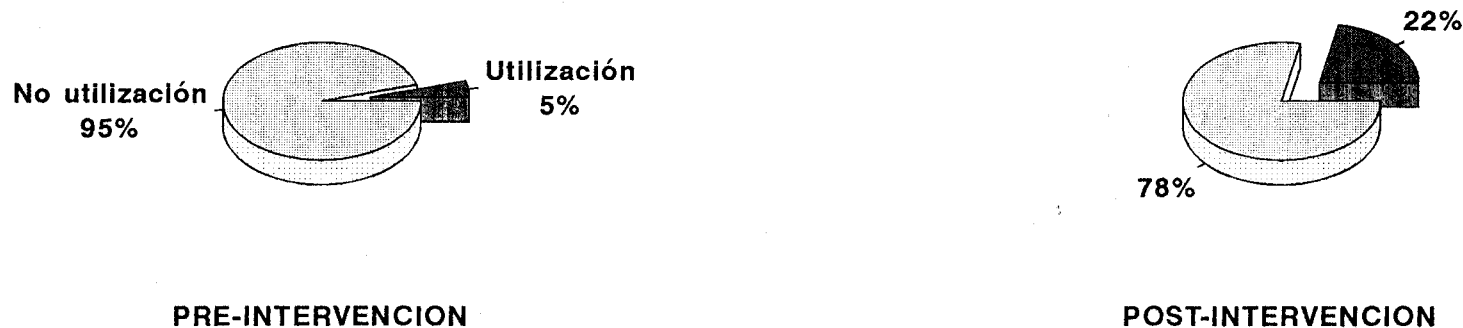


Profilaxis
51 30%

POST-INTERVENCION

Figura 12. UTILIZACION DE PROFILAXIS TROMBOEMBOLICA POR SERVICIOS CLINICOS (PRE Y POST-INTERVENCION)

* SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL (P<0.01)

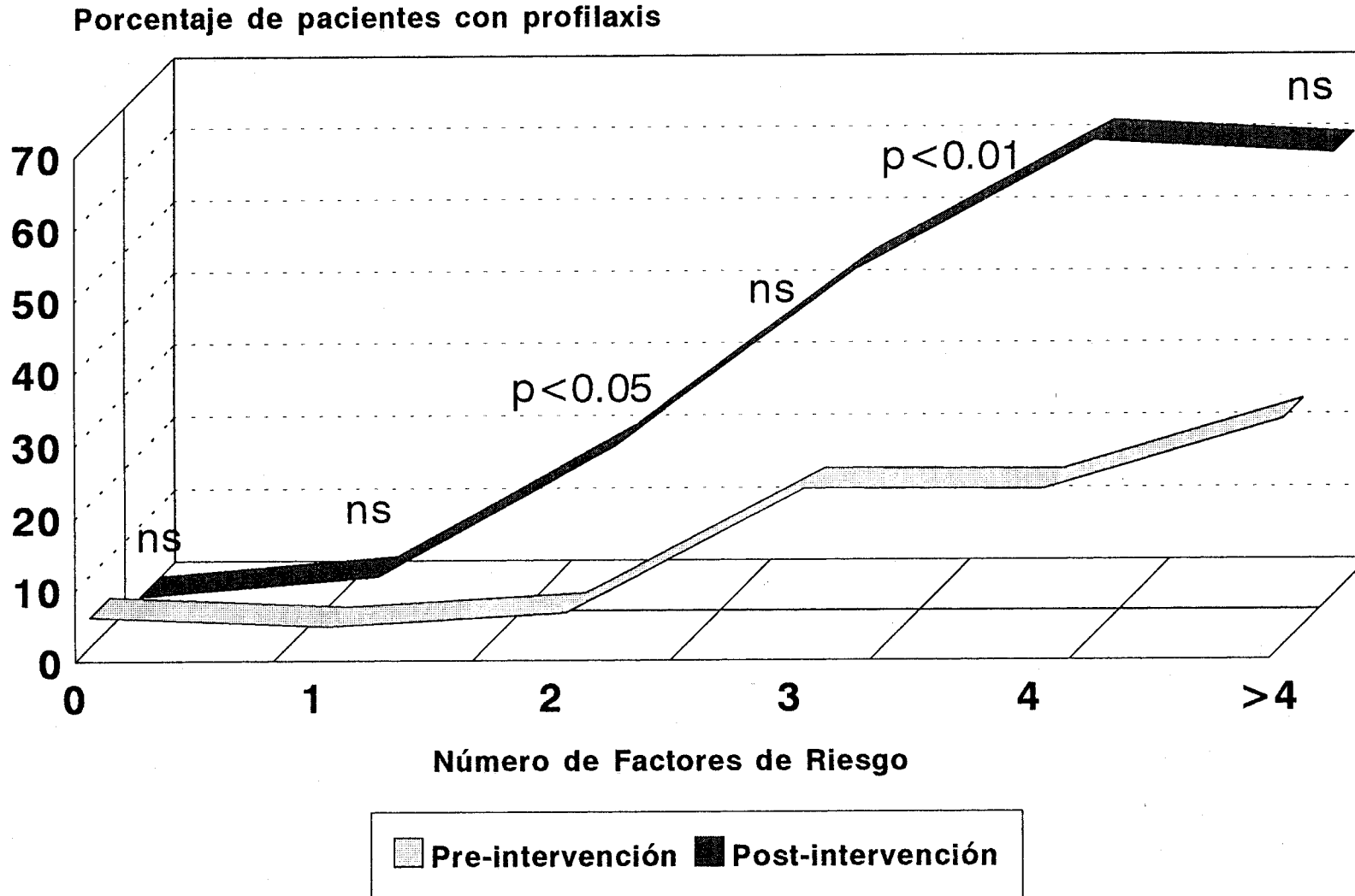


* SERVICIO DE MEDICINA INTERNA (P<0.01)



■ Utilización □ No utilización

Figura 13. UTILIZACION DE PROFILAXIS SEGUN NUMERO DE FACTORES DE RIESGO (PRE Y POST-INTERVENCION)



insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia respiratoria crónica aparece como significativa ante el uso de los métodos profilácticos en los dos grupos de pacientes (tabla XXI). Hay que destacar que en la fase de post-intervención se ha asociado el empleo de profilaxis con dos factores de riesgo importantes, como son la inmovilización durante 6 o más días y la edad mayor de 40 años.

4.3.2. Utilización de profilaxis según el tipo de paciente (pre y post-intervención)

A continuación, para comparar la utilización de profilaxis tromboembólica según el tipo de paciente en las dos fases del estudio, los pacientes incluidos se han distribuido:

4.3.2.1. Según los grupos de riesgo acordados por el Grupo de Trabajo sobre la Profilaxis del Tromboembolismo Venoso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

4.3.2.2. Atendiendo a la presencia o no de cirugía.

TABLA XXI. APLICACION DE LA UTILIZACION DE PROFILAXIS CON LA APARICION DE LOS DISTINTOS FACTORES DE RIESGO (PRE Y POST-INTERVENCION)

FACTORES DE RIESGO	PRE-INTERVENCION	POST-INTERVENCION
CIRUGIA	ns.	ns.
IC	p<0.01	p<0.01
EDAD>40 AÑOS	ns.	p<0.05
AVC	ns.	ns.
NEOPLASIA	ns.	ns.
INMOVILIZACION	ns.	p<0.01
OBESIDAD	p<0.01	ns.
TRAUMATISMO	ns.	ns.
DESHIDRATACION	p<0.05	ns.
ESTROGENOS	ns.	ns.
EMBARAZO	ns.	ns.
INSUF.RES.P.CRONICA	p<0.001	p<0.05
SEPSIS	ns.	ns.
VARICES	p<0.01	ns.
IVP	ns.	ns.
EII	ns.	ns.
CARDIOMIOPATIA	ns.	p<0.01
IAM	ns.	ns.

4.3.2.1. Utilización de profilaxis tromboembólica por grupos de riesgo (figura 14).

a) Riesgo bajo

* Pre-intervención. Han sido 106 pacientes (56.1%), con una edad de 51 años (13-93) y una media de factores de riesgo de 1.2 (DE=0.78). De ellos, en 4 casos (3.8%) se utilizaron medidas profilácticas.

* Post-intervención. Han sido 73 pacientes (42.7%), con una edad de 57 años (14-86) y una media de factores de riesgo de 1.20 (DE=0.69). De ellos, en 6 casos (8.2%) se utilizaron medidas profilácticas.

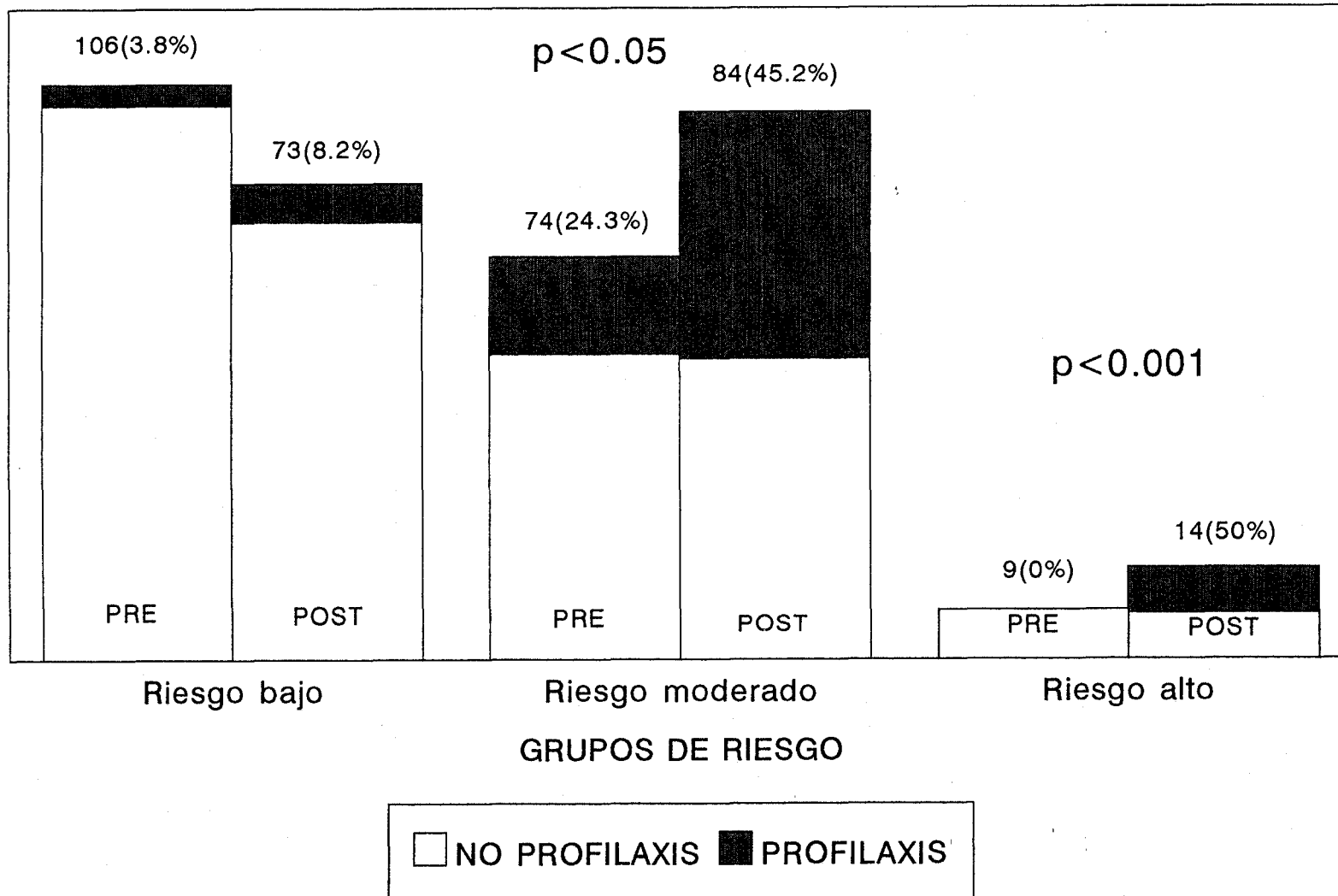
En este grupo de riesgo, no se encuentran diferencias entre los pacientes correspondientes a cada una de las fases del estudio; en relación a la edad, número medio de F.R. o cobertura de la profilaxis tromboembólica en los mismos.

b) Riesgo moderado

* Pre-intervención. Han sido 74 pacientes (39.1%), con una edad de 68 años (36-89) y una media de factores de riesgo de 3.28 (DE=1.08). De ellos, en 18 casos (24.3%) se utilizaron medidas profilácticas.

Figura 14. UTILIZACION DE PROFILAXIS SEGUN GRUPO DE RIESGO (PRE Y POST-INTERVENCION)

Núm de pacientes (Entre paréntesis: % con profilaxis)



* Post-intervención. Han sido 84 pacientes (49.1%), con una edad de 69 años (28-89) y una media de factores de riesgo de 3.18 (DE=0.99). De ellos, en 38 casos (45.2%) se utilizaron medidas profilácticas.

En los pacientes correspondientes a este nivel de riesgo no se encuentran diferencias en relación a la edad y número de F.R., pero si se constató un aumento en la utilización de profilaxis ($p < 0.05$).

c) Riesgo alto

* Pre-intervención. Han sido 9 pacientes (4.8%), con una edad de 63 años (34-71) y una media de factores de riesgo de 3.44 (DE=0.53). De ellos, en ningún caso (0%) se utilizó medidas profilácticas.

* Post-intervención. Han sido 14 pacientes (8.2%), con una edad de 65 años (46-80) y una media de factores de riesgo de 3.78 (DE=0.70). De ellos, en 7 casos (50%) se utilizaron medidas profilácticas.

Al comparar los pacientes de alto riesgo de la fase post-intervención con los de la fase pre-intervención, no hay diferencias en la edad y número medio de F.R., pero si en cuanto a la utilización de profilaxis, con un aumento de su cobertura del 0% al 53.8% en estos pacientes ($p < 0.001$).

Como se puede observar (figura 15), en la fase de pre-intervención, el número total de pacientes considerados de moderado o de alto riesgo ha sido de 83 y sólo, 18 (21.7%) de éstos, han recibido profilaxis tromboembólica. En cambio, en la fase de post-intervención, el número total de pacientes considerados de moderado o de alto riesgo ha sido de 98, siendo utilizada la profilaxis tromboembólica en 45 (45.9%) de estos pacientes. Se puede comprobar como, sin variar la edad, 67 (34-89) vs 67 (28-89), ni el número de factores de riesgo, 3.30 (DE=1.03) vs 3.26 (DE=0.98), se ha elevado el uso de profilaxis en los pacientes de moderado y alto riesgo tras la intervención ($p < 0.01$).

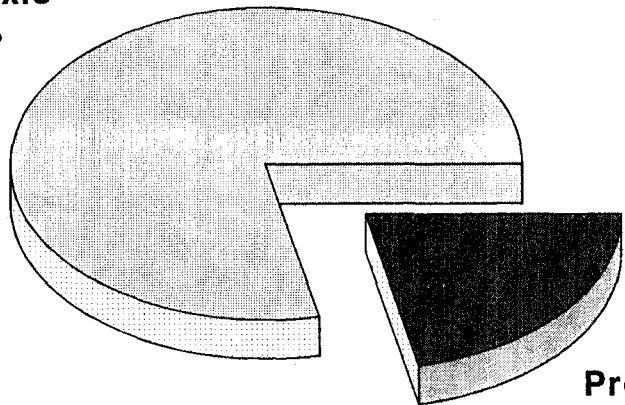
Si efectuamos la distribución de los pacientes según el servicio clínico y el riesgo (figuras 16 y 17); observamos como no se incrementa la utilización de la profilaxis, ni en los pacientes de riesgo bajo de ambos servicios, ni en los de riesgo moderado-alto del Servicio de Medicina Interna. En cambio, si se aprecia un aumento significativo de la cobertura profiláctica, en los pacientes de riesgo moderado-alto del Servicio de Cirugía ($p < 0.01$).

Otra relación interesante y que tendremos que valorar, es la influencia o asociación que existe entre la pertenencia de un paciente a un determinado grupo de riesgo y la utilización de métodos profilácticos. Esta correspondencia es lógico que aparezca en la fase de pre-intervención ($p < 0.001$), pero hemos logrado que la

Figura 15. UTILIZACION DE PROFILAXIS EN LOS PACIENTES DE RIESGO (PRE Y POST-INTERVENCION)

$p < 0.01$

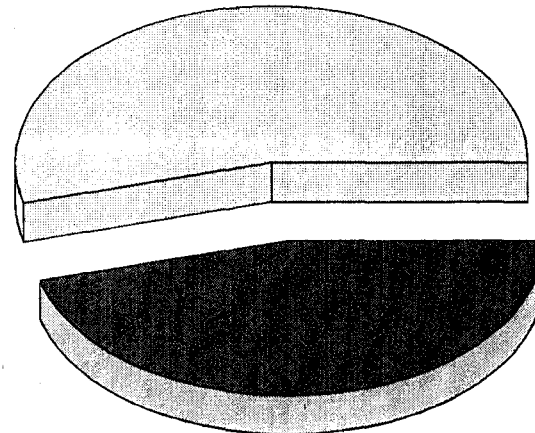
No profilaxis
65 78%



Profilaxis
18 22%

PRE-INTERVENCION

No profilaxis
53 54%

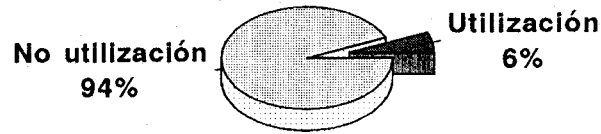


Profilaxis
45 46%

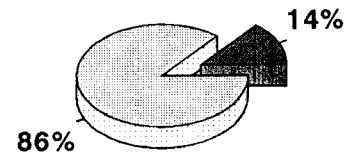
POST-INTERVENCION

Figura 16. PROFILAXIS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA POR GRUPOS DE RIESGO (PRE Y POST-INTERVENCION)

* PACIENTES DE BAJO RIESGO

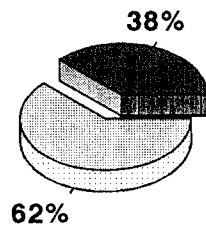


PRE-INTERVENCION

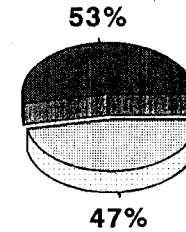


POST-INTERVENCION

* PACIENTES DE MODERADO-ALTO RIESGO



PRE-INTERVENCION



POST-INTERVENCION

■ Utilización □ No utilización

Figura 17. PROFILAXIS EN EL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL POR GRUPOS DE RIESGO (PRE Y POST-INTERVENCION)

* PACIENTES DE BAJO RIESGO



* PACIENTES DE MODERADO-ALTO RIESGO (p < 0.01)



asociación sea más potente tras nuestra intervención (p< 0.001).

4.3.2.2. Utilización de profilaxis tromboembólica según la presencia o no de cirugía

Con objeto de poder conocer la utilización de profilaxis ante un factor de riesgo determinante en la aparición de la enfermedad tromboembólica, se han separado la totalidad de los pacientes en dos grupos, atendiendo a la existencia o no de intervención quirúrgica.

a) Pacientes quirúrgicos

* Pre-intervención. Han sido 35 (18.5%), con una edad de 54 años (18-87) y un número medio de factores de riesgo de 2.91 (DE=1.23). Sólo dos pacientes han recibido profilaxis (5.7%), y a ninguno se le ha administrado dosis preoperatoria.

* Post-intervención. Han sido 45 (26.3%), con una edad de 63 años (15-80) y un número medio de factores de riesgo de 2.75 (DE=1.09). Se han recogido un total de 17 pacientes que han recibido profilaxis (37.7%), administrándose en diez de ellos (58.5%) una primera dosis preoperatoria.

No existen diferencias significativas entre los pacientes de los dos cortes transversales en cuanto a edad y número de factores de riesgo. En cambio, si ha aumentado globalmente la utilización de profilaxis tromboembólica ($p < 0.01$) (figura 18).

En la figura 19 se han separado: intervenidos sin otro factor de riesgo, intervenidos con un factor de riesgo, intervenidos con dos factores de riesgo e intervenidos con tres o más factores de riesgo.

Si consideramos por separado, los pacientes quirúrgicos con más de un factor de riesgo añadido a la cirugía, se observa un aumento significativo de la profilaxis ($p < 0.001$).

La administración de la dosis preoperatoria se ha incrementado de forma importante del 0% al 58.5% ($p < 0.01$).

b) Pacientes no quirúrgicos

* Pre-intervención. Han sido 154 (81.5%), con una edad de 62 años (13-92) y un número medio de factores de riesgo de 1.94 (DE=1.35).

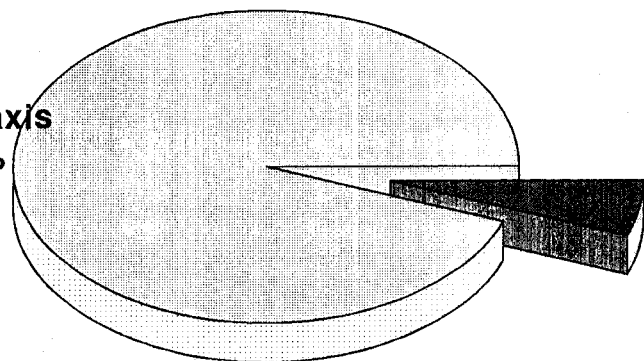
El empleo de profilaxis se realizó en 20 pacientes (13%).

* Post-intervención. Han sido 126 (73.7%), con una edad de 64 años (14-89), y un número medio de factores de riesgo de 2.25 (DE=1.40).

Figura 18. UTILIZACION DE PROFILAXIS EN PACIENTES QUIRURGICOS (PRE Y POST-INTERVENCION)

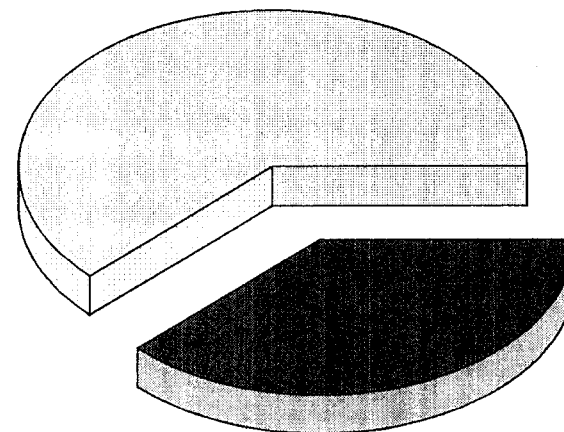
$p < 0.01$

No profilaxis
33 94%



PRE-INTERVENCION

No profilaxis
28 62%

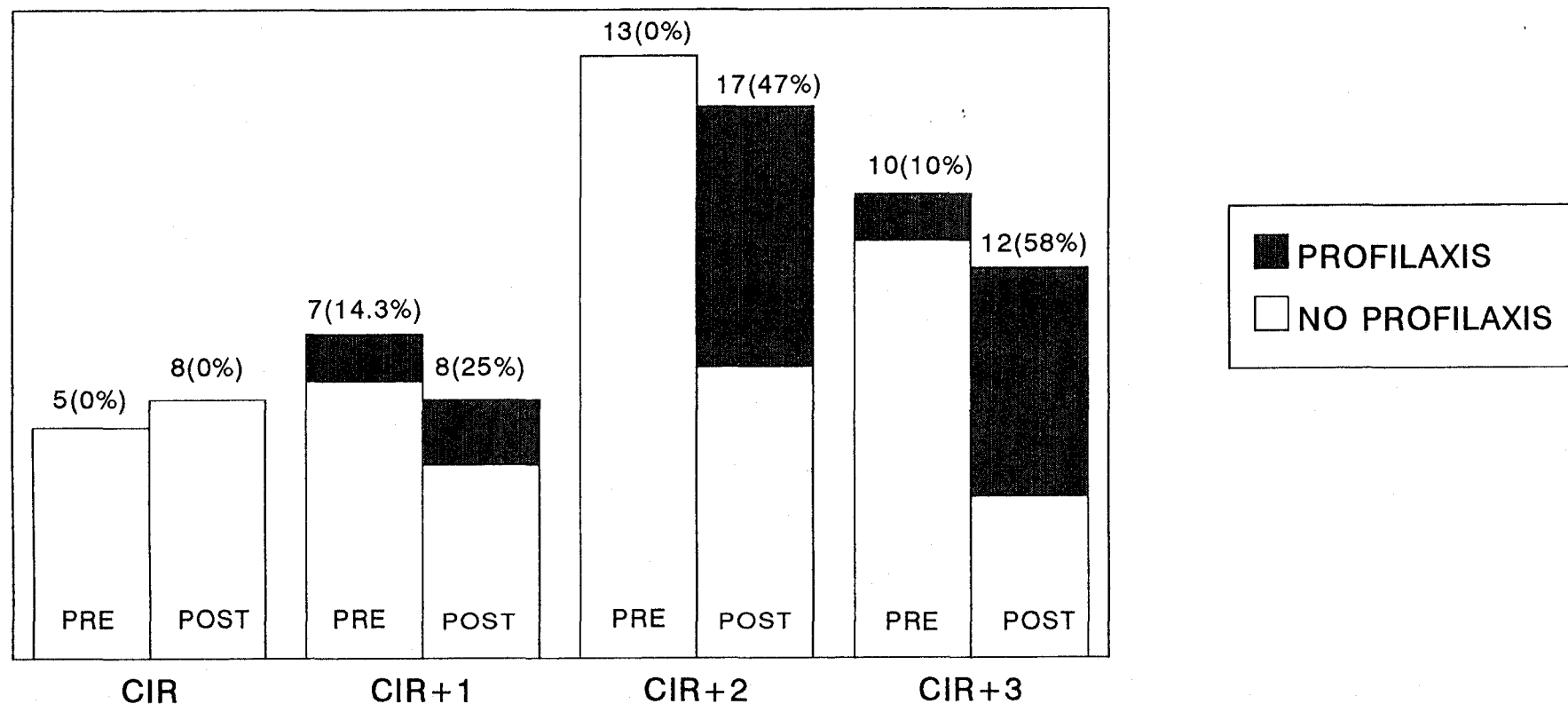


Profilaxis
17 38%

POST-INTERVENCION

Figura 19. UTILIZACION DE PROFILAXIS EN LOS PACIENTES QUIRURGICOS SEGUN NUMERO DE FACTORES DE RIESGO (PRE Y POST-INTERVENCION)

Núm. de pacientes (Entre paréntesis: porcentaje con profilaxis)



CIR= Cirugía; CIR+1= Cirugía+1 Factor de Riesgo
 CIR+2= Cirugía + 2 Factores de Riesgo;
 CIR+3= Cirugía + 3 ó más Factores de Riesgo.

El empleo de profilaxis se realizó en 34 pacientes (27%).

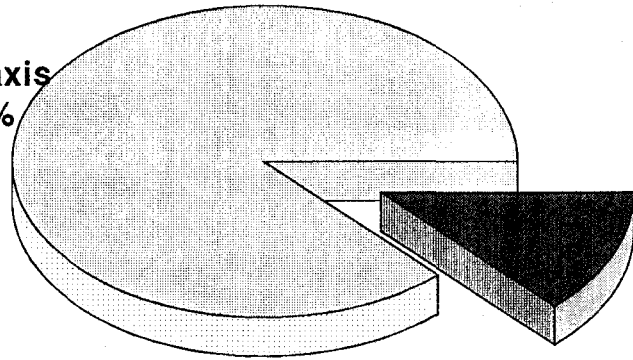
No existen diferencias significativas entre los pacientes de las dos fases en cuanto a edad y número de factores de riesgo. En cambio, si ha aumentado la utilización de profilaxis tromboembólica ($p < 0.01$) (figura 20).

En la figura 21 se compara el uso de profilaxis en los pacientes no quirúrgicos según el número de factores de riesgo.

Figura 20. UTILIZACION DE PROFILAXIS EN LOS PACIENTES NO QUIRURGICOS (PRE Y POST-INTERVENCION)

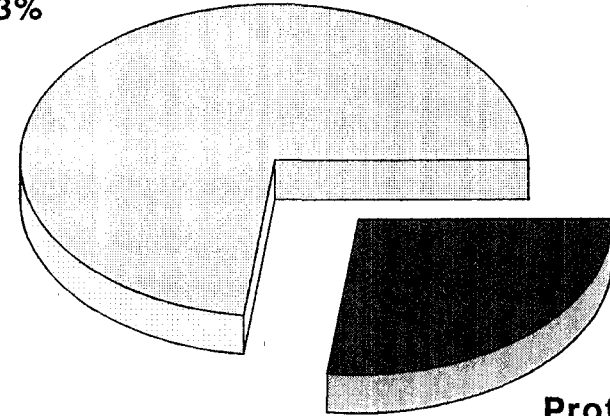
$p < 0.01$

No profilaxis
134 87%



PRE-INTERVENCION

No profilaxis
92 73%

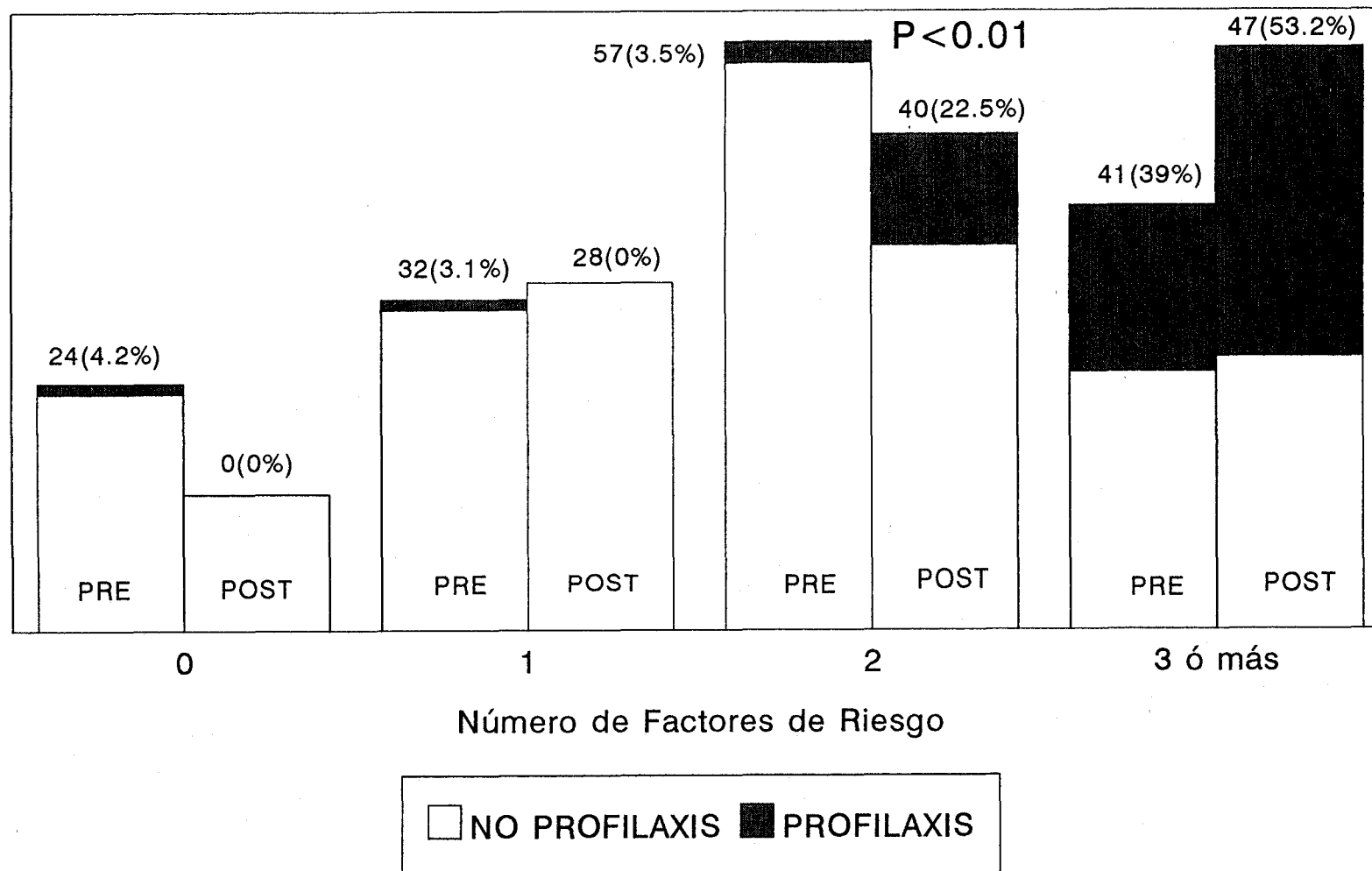


Profilaxis
34 27%

POST-INTERVENCION

Figura 21. UTILIZACION DE PROFILAXIS EN LOS PACIENTES NO QUIRURGICOS SEGUN NUMERO DE FACTORES DE RIESGO (PRE Y POST-INTERVENCION)

Núm. de pacientes (Entre paréntesis: porcentaje con profilaxis)



5. DISCUSSION

5.1. CRONOGRAMA

El cronograma de nuestra auditoría puede ser motivo de controversia. El amplio periodo de tiempo transcurrido, entre las fases de pre y de post-intervención, ha podido jugar a favor de la aparición de algunos sesgos que enmascarasen la verdadera influencia de nuestra intervención.

Determinados factores externos han podido beneficiar una mayor práctica de la profilaxis tromboembólica en la fase de post-intervención, tal es el caso de la información y presión que ejerce por si misma la industria farmacéutica y de la evolución que sufren los hábitos de prescripción con el paso de los años.

A favor del cronograma, tenemos que, durante este amplio periodo de tiempo, hemos podido emprender una serie de actuaciones educativas y a su vez establecer continuidad en las mismas; circunstancia que puede ser la verdadera causa del importante impacto que ha tenido nuestra intervención.

5.2. RECOGIDA DE LA INFORMACION

Nuestro objetivo ha sido recoger la máxima información y minimizar los posibles errores que se pudieran cometer en la cumplimentación del protocolo de recogida de datos.

En ambas fases del estudio (pre y post-intervención), se han registrado sucesos acaecidos anterior y posteriormente al

día de iniciarse la recogida de datos. Así, se intenta evitar la falta de temporalidad propia de los estudios transversales y recoger el mayor número de sucesos que puedan aparecer durante la estancia hospitalaria de los pacientes.

Algunos EUM han empleado, para recoger la información, una metodología que podíamos calificar como de poco completa; ya que sólo tienen como base las órdenes médicas (159,160) o la estadística de los consumos del Servicio de Farmacia (161,162). Por este motivo, nosotros hemos combinado diferentes fuentes de información (historias clínicas, hojas de enfermería y entrevistas).

Un estudio, realizado en el Hospital "Juan Canalejo" (154), también combinó un sistema mixto de recogida de datos. Utilizando las historias clínicas, órdenes médicas, hojas de control de enfermería y entrevistas personales con los enfermos, detectó una infrautilización de la profilaxis tromboembólica en una de las tres unidades de cirugía estudiadas.

El entrevistar tanto a los pacientes como al personal de enfermería, tiene la finalidad de lograr una mayor objetividad, sobre todo ante la pregunta del número de días de inmovilización a los que estuvieron expuestos los enfermos.

Además, la observación directa del paciente ha permitido no infraestimar como factor de riesgo la obesidad; ya que en muchas ocasiones esta información no ha aparecido en la historia clínica correspondiente.

5.3. INFRAUTILIZACION

La aplicación de medidas profilácticas no tiene un carácter universal, a pesar de la justificación clara de la profilaxis tromboembólica y de la evidencia clínica de su eficacia (97). La baja utilización de profilaxis, detectada inicialmente, ha sido también descrita por otros autores (36,153,154,155,156). Incluso podríamos afirmar que, independientemente de la metodología utilizada, los bajos niveles de utilización descritos por los distintos trabajos, son claramente superiores a los observados en un principio por nosotros (empleo de la profilaxis en el 11.6% de los pacientes incluidos y en el 21.7% de los pacientes a riesgo).

Recuenco y cols. (153) describieron que la prevalencia de profilaxis era insuficiente en los pacientes de moderado riesgo, en los que la profilaxis se utilizaba en el 52.9% de los casos. En cambio, consideraron adecuado el porcentaje de pacientes de alto riesgo que recibió profilaxis (71.4%).

Un estudio prospectivo, que se centró en una unidad de cuidados intensivos de Boston, detectó sólo una utilización de la profilaxis en el 33% del total de los pacientes atendidos (155).

Resultados similares obtuvieron Anderson y cols. (36) al estudiar a todos los pacientes dados de alta durante un periodo de 18 meses en 16 hospitales americanos, de éstos, sólo recibían profilaxis un 32% de los enfermos considerados como de riesgo para sufrir la enfermedad tromboembólica.

Los bajos valores de utilización detectados en la fase de

pre-intervención y estas comparaciones, siempre negativas para nuestro hospital, motivaron planificar la intervención activa o medidas correctivas que se creyeron adecuadas para mejorar dicha situación.

Los resultados registrados por los estudios revisados anteriormente, contrastan sorprendentemente con lo recogido a través de ciertas encuestas sobre tromboprofilaxis, que han sido dirigidas a los médicos prescriptores. En una encuesta, también realizada en Estados Unidos, el 89% de los cirujanos generales afirmaron utilizar métodos profilácticos (163).

Una serie de encuestas, emprendidas en otros países, registraron resultados similares.

La primera, dirigida también a cirujanos generales, pero realizada en Dinamarca en 1990, recogió un porcentaje elevado de respuestas positivas acerca de la utilización de medidas profilácticas (84%) (164).

La segunda encuesta, realizada en 1991 por Laverik MD (140), reflejó las impresiones de los cirujanos ortopédicos de Gran Bretaña, un 90% afirmó emplear la prevención. La principal razón, esgrimida por el 10% restante que reconoció no utilizar medidas profilácticas, fue la creencia de su ineffectividad (140); aunque en la mente de todos está la existencia de otros factores, como son las reacciones adversas y el costo (165).

Ante lo expuesto, podemos observar como aparecen estudios, a veces promovidos en un mismo país, que describen niveles de utilización muy dispares entre sí (36,155,163). La metodología empleada en ellos puede ser la causa de estas

discrepancias; las encuestas serían de poca validez en el momento de querer obtener una imagen real de los hábitos de prescripción en un determinado medio; es distinto lo que teóricamente se afirma al cumplimentar una encuesta y lo que realmente se realiza en la práctica diaria.

5.4. INTERVENCION ACTIVA O MEDIDAS CORRECTIVAS

Aunque en los últimos años ha aumentado del interés por realizar estudios de utilización de medicamentos, una revisión sobre los EUM hospitalarios publicados en España entre los años 1985-91 (3), muestra la escasez de los estudios de intervención, aun cuando quedan tantas cuestiones por resolver acerca de la efectividad de las intervenciones dirigidas a racionalizar la prescripción.

Cuando se compara la efectividad de las intervenciones realizadas por otros autores, los programas educativos que mantienen, dentro de su estrategia, una relación personal con el prescriptor (entrevistas individuales y grupales) se han mostrado superiores a los que no establecen un contacto directo con el médico (difusión de material escrito y audiovisual) (166,167,168).

En nuestro estudio, hemos considerado a las sesiones clínicas o grupales como el foro más adecuado para la propuesta y discusión de los protocolos que han sido consensuados en el medio hospitalario. Estas sesiones clínicas, como medida de intervención personal, y para que

tuvieran una mayor efectividad, fueron impartidas por un equipo multidisciplinar, compuesto por Farmacéutico de Hospital, Farmacólogo Clínico y Hematólogo.

La combinación de las sesiones clínicas, conferencias, etc... con la información escrita puede ser de utilidad para incidir en determinados aspectos de la terapéutica (169).

Esta combinación de esfuerzos educativos (personales e impersonales), ha sido también empleada anteriormente en el medio hospitalario (15,17,170,171,172,173). Los resultados de algunos de estos estudios fueron positivos, al lograr corregir la utilización de los test innecesarios de laboratorio (170) y la prescripción de antibióticos (171).

Nosotros hemos combinado las sesiones clínicas con la difusión de material escrito. A través de la correspondencia interna del hospital, se ha distribuido a cada uno de los médicos prescriptores, el protocolo de Profilaxis del Tromboembolismo Venoso promovido por la Comisión de Farmacia y Terapéutica; en el que se recogen las indicaciones y el empleo adecuado de la profilaxis.

En otras intervenciones distintas a la nuestra, un gran número de autores ha basado su intervención sólo en la distribución de información escrita (159,160,161,162,174,175, 176,177,178,179,180). Esta metodología posiblemente ha sido la causa de la variabilidad que han tenido en sus resultados (181). La información escrita por si sólo, aumenta el nivel de conocimiento, pero no siempre es lo suficiente efectiva para conseguir el efecto deseado en los hábitos de prescripción. Se necesita una intervención más personalizada

que implique una relación más directa con los prescriptores (17,166,167,175,180,182)..

La información recibida por los facultativos prescriptores, parece destacar como un factor determinante en el uso de la profilaxis. Anderson y cols. (36) observaron como en los hospitales universitarios americanos se realizaba más profilaxis que los no universitarios, encontrando relación entre el tipo de hospital y la utilización de la profilaxis. Esta circunstancia, nos ha hecho albergar más esperanzas en la educación como principal medida para lograr alcanzar nuestros objetivos.

Hay que considerar, como de gran trascendencia dentro de nuestra intervención, la coordinación que ha ejercido la Comisión de Farmacia y Terapéutica sobre los distintos servicios hospitalarios participantes. Han intervenido en este estudio, los servicios de Farmacia Hospitalaria, de Farmacología Clínica, de Hematología y Hemoterapia (participante en el Protocolo de Profilaxis y en las Sesiones Clínicas) y de Anestesiología y Reanimación (fuertemente motivado y que ha sido una fuente continua de información hacia los cirujanos).

Además, la Comisión de Farmacia y Terapéutica ha sido de vital importancia para lograr un mayor impacto entre los facultativos de los servicios estudiados; ya que ésta constituye la piedra angular para implantar políticas de uso racional de medicamentos en el hospital.

5.5. PROTOCOLO DE RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DEL

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Es prioritario protocolizar las actuaciones farmacoterapéuticas, que como consecuencia de su mala praxis, produzcan una morbi-mortalidad importante y consuman una buena parte de los recursos sanitarios.

La utilización de profilaxis tromboembólica, es una actuación farmacoterapéutica que puede ser mejorada aplicando el conjunto de medidas recomendadas por los distintos grupos de consenso; por lo que ha sido protocolizada en nuestro hospital.

En el protocolo de recomendaciones, elaborado por el Grupo de Trabajo interno sobre la Profilaxis Tromboembólica, aparece la diabetes como factor de riesgo, hecho que no ocurre en el Estudio Multicéntrico Nacional.

Además, el protocolo incluye el incremento de la dosis de heparina al cuarto día post-intervención en los pacientes de alto riesgo. Respecto a esta última puntualización, hay que reconocer que no ha existido ningún caso en el que se aplicara; lo que podría representar una infradosificación de la profilaxis en estos pacientes. El primer motivo para tal discrepancia, podría ser la no distinción que realiza el clínico entre los pacientes de moderado y de alto riesgo; la segunda razón sería la comodidad de prescribir una misma dosis diaria sin tener que contabilizar el día de tratamiento.

La validez de un protocolo de profilaxis ha sido puesta de

manifiesto por Ripa y cols. (183), que registraron como disminuyeron en un 75% las TVP producidas por no uso o por uso incorrecto de la profilaxis cuando se utilizó correctamente un protocolo basado en las HBPM; aunque hay que decir que posiblemente su muestra fue pequeña. En el mismo sentido, un estudio realizado en el North Carolina Memorial Hospital (184), expone la posibilidad de que el descenso observado en la aparición de embolismo pulmonar mortal a lo largo de un periodo de 15 años se deba a un aumento paralelo del uso de anticoagulantes entre los pacientes adultos del hospital en esos mismos años.

5.6. VALORACION DE LA INTERVENCION

En estos momentos, es imperiosa la necesidad de que cualquier actividad de intervención sanitaria sea evaluada para verificar su necesidad y rentabilidad (161), este es el último objetivo que persigue una auditoría terapéutica.

Los estudios pre-postintervención pueden utilizar o no grupo control en su valoración (15,16,17). Los estudios controlados son más fáciles de aplicar en el contexto comunitario (169,171) y han sido empleados con éxito por algunos autores (166,167,175,180,185). En nuestro caso, plantearnos la valoración a través de un estudio controlado, no es factible, puesto que partimos del hecho de que la información se transmite a todos los facultativos de los Servicios de Medicina Interna y de Cirugía General, y por

tanto, no existe la posibilidad de seleccionar un grupo de control externo.

Tras descartar un estudio controlado con un grupo de control externo, al igual que otros autores (15,178,186,187), hemos tenido que decantarnos por una valoración final, fundamentalmente basada en la comparación de los resultados entre los períodos de pre y post intervención; estudiando a fondo todos los indicadores que afectan a nuestro colectivo (estudio de intervención antes-después sin grupo control).

Esta metodología ha demostrado ser efectiva para reducir la prescripción inadecuada de algunos medicamentos aunque su inconveniente está en determinar, si las posibles diferencias obtenidas entre la pre y post-intervención, se deben exclusivamente a la misma (15).

Las encuestas han sido utilizadas para valorar del impacto de las medidas interventivas en los hábitos de prescripción, con los inconvenientes de ser un método que puede estar sesgado por el carácter subjetivo del encuestado en su respuesta y por no considerarse la opinión de los lectores que no responden a la encuesta. Aun así, la elaboración y distribución de estas encuestas, constituye uno de los métodos más asequibles y empleados para la autoevaluación de la información que puede ser difundida por un Centro de Información de Medicamentos (169,188,189).

Tras comparar los resultados de las dos observaciones efectuadas (fases de pre y post-intervención), llegamos a la conclusión de que utilizando la metodología del audit terapéutico hemos conseguido aumentar la utilización de la

profilaxis tromboembólica en las unidades estudiadas. Tras la labor educativa, la utilización global de la profilaxis tromboembólica ha experimentado un considerable aumento, ya que los valores globales iniciales han sido más que doblados, pasando del 11.6% al 29.8% ($p < 0.001$).

5.7. DIRECCIONALIDAD DE LA INTERVENCION

Tras valorar el aumento experimentado, hay que evaluar positivamente el ámbito donde ha tenido más influencia la intervención, utilizando para ello, el grupo de control interno compuesto por los pacientes de bajo riesgo.

La profilaxis del tromboembolismo venoso, se ha incrementado significativamente y de forma espectacular en el conjunto de los pacientes de moderado y alto riesgo ($p < 0.01$) y en los quirúrgicos ($p < 0.01$), hecho que es absolutamente beneficioso, ya que la profilaxis rutinaria en estos pacientes es aconsejable por su costo-efectividad (32,113,165,190,191,192,193,194).

En principio, los pacientes de moderado riesgo, tienen una incidencia de trombosis del 10-40%, con un riesgo de embolismo pulmonar mortal mayor al de la media de los pacientes hospitalizados, que es del 1%. Por otro lado, los pacientes considerados como de alto riesgo, tienen una incidencia de TVP del 40-80%, con mayor riesgo de sufrir tromboembolismo proximal y embolismo mortal, hecho este último, que puede alcanzar incluso al 10% (32).

El incremento de la cobertura profiláctica en los pacientes de moderado-alto riesgo, no ha venido acompañado de un ascenso significativo de la misma en los pacientes considerados como de bajo riesgo (grupo control interno), en los que la profilaxis rutinaria probablemente no justifica los costos y los riesgos (113).

La direccionalidad de nuestra intervención, también se aprecia por la mayor correlación que se ha alcanzado en la fase de post-intervención entre la utilización de la profilaxis tromboembólica y la pertenencia de un paciente a un determinado grupo de riesgo.

5.8. UTILIZACION DE LA PROFILAXIS Y FACTORES DE RIESGO

En la fase de post-intervención, aunque se ha perdido la relación existente, en un primer momento, entre utilización de profilaxis y algunos factores de riesgo, se ha logrado asociar a otros factores en principio mucho más importantes; tales como la inmovilización y el sobrepasar los 40 años.

La inmovilización en cama es uno de los factores inductores principales de la Enfermedad Tromboembólica (58). Su existencia puede determinar la utilización de profilaxis. En pacientes médicos, en los que coexistan sólo la inmovilidad y otro factor de riesgo, Grupos de Consenso han recomendado el empleo de la profilaxis (32,43).

Gibbs (34) demostró una estrecha correlación entre la duración del encamamiento y los episodios tromboembólicos

venosos; por debajo de los siete días de encamamiento el 15% de los pacientes desarrollaron ETV y tras la semana la proporción alcanzó el 80%. Resultados similares obtuvieron Kierkegaard y cols. (33) en una población de 101 pacientes no quirúrgicos encamados, al observar que la incidencia de trombosis venosa se doblaba tras los 5 días de inmovilización.

Respecto a la edad, se ha recogido que la incidencia de TVP aumenta hasta el 30% en los pacientes ancianos con una patología crónica asociada (31). Además, las distintas revisiones, han establecido las recomendaciones de profilaxis, atendiendo a sobrepasar los 40 años de edad (27,32,44,60).

Por otro lado, en ninguna de las dos fases del estudio, tal vez por el reducido número de pacientes, se ha logrado relacionar la utilización de la profilaxis con algunos factores importantes, como son la neoplasia, el IAM, el AVC y la cirugía.

Las neoplasias son especialmente importantes, ya que diferentes estudios han mostrado el importante factor de riesgo que representa el cáncer para la aparición de complicaciones tromboembólicas (27,50).

La no asociación con la cirugía, aun aumentando la utilización de profilaxis en los pacientes quirúrgicos ($p < 0.01$), también puede explicarse por la mayor concienciación y motivación que se ha observado por parte del Servicio de Medicina Interna y por el importante número de pacientes con contraindicaciones para el uso de profilaxis farmacológica

que ha aparecido en el Servicio de Cirugía General.

Ha sido evidente el aumento que ha experimentado la utilización de una dosis profiláctica de heparina en el preoperatorio. Esta práctica, recomendada por la industria farmacéutica, podría tener el inconveniente de generar un mayor sangrado si se realiza próxima a la intervención. Actualmente, existe la necesidad de proponer estudios randomizados que establezcan la efectividad y seguridad de utilizar distintas pautas profilácticas, iniciadas bien antes o después de la intervención (125).

5.9. METODOS PROFILACTICOS

Las HBPM han sido las heparinas más utilizadas en nuestro estudio. En cambio, sólo se ha detectado un caso, durante la pre-intervención, en el que se utilizó heparina no fraccionada.

Aunque, las heparinas no fraccionadas, han demostrado su eficacia y seguridad (28,32), varios metaanálisis han observado que las HBPM poseen cierta superioridad frente a las no fraccionadas en la prevención de la enfermedad tromboembólica (125,126,135). En algunas ocasiones, estos metaanálisis se han decantado totalmente a favor de las HBPM (125) y en otras, se ha reflejado una cierta tendencia hacia la superioridad de estas heparinas, bien cuando se utilizan en pacientes quirúrgicos de moderado riesgo (126) o bien

cuando se utilizan en pacientes quirúrgicos de alto riesgo (135). Así mismo, algunas evaluaciones económicas también han destacado la mejor relación coste/beneficio de las HBPM en pacientes de moderado y alto riesgo (165,193,195).

Respecto a los pacientes médicos, ambos tipos de heparina, se han mostrado igual de eficaces, con la ventaja que tienen las HBPM de una administración diaria y menos hematomas en los sitios de inyección (100,196).

Otras medidas de profilaxis de reconocida eficacia (27,32,44,60), prácticamente no se han utilizado. Sólo se observó en tres ocasiones la utilización de cumarinas.

La detección de hemorragia activa, como contraindicación para una profilaxis farmacológica, aconsejaría el empleo de métodos físicos (medias elásticas y compresión neumática intermitente). La principal razón, para explicar la infrautilización de estos métodos, puede ser la baja disponibilidad.

Hay que puntualizar que la recomendación de iniciar una movilización precoz tras la cirugía, siempre ha sido considerada por parte de los facultativos, ya que fue un consejo dado con frecuencia a los pacientes sometidos a una agresión quirúrgica.

5.10.- COMPARACION CON EL ESTUDIO MULTICENTRICO NACIONAL SOBRE LA PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

El porcentaje de pacientes que ha recibido profilaxis en la fase de pre-intervención, ha estado muy por debajo de la media nacional (11.6% vs 34%); siendo nuestro hospital el que realizó una menor prevención tromboembólica. En cambio, en la fase de post-intervención se ha obtenido una práctica profiláctica próxima a esta media nacional (29.8% vs 34%), situándose la prevención tromboembólica por encima del nivel de profilaxis detectado en algunos de los hospitales participantes.

Cuando realizamos comparaciones en torno a la utilización de profilaxis en los pacientes a riesgo, nos encontramos con un nivel de prevención muy bajo en un principio (21.7% vs 47%) y con otro próximo a la media nacional en la fase de post-intervención (45.9% vs 47%).

Las comparaciones anteriores, nos indican claramente la efectividad de nuestra intervención, al desplazar el nivel de cobertura profiláctica de un nivel bajo hasta un nivel medio, acorde con la práctica que se realiza en otros hospitales españoles.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con el estudio multicéntrico, en la utilización mínima que se hace de los métodos físicos y en destacar a las HBPM como la principal medida profiláctica empleada.

En el estudio nacional, la asociación de algunos factores de riesgo con la utilización de profilaxis, ha sido más

fructífera y relevante, circunstancia que posiblemente se debe al mayor tamaño de muestra. Así, los principales factores de riesgo que motivaron la prescripción de profilaxis fueron historia previa de trombosis venosa, cirugía e insuficiencia cardíaca.

Así mismo, en este estudio multicéntrico, al igual que en el realizado por Anderson y cols. (36), se han encontrado importantes diferencias interhospitalarias en la utilización de profilaxis; este hecho puede tener su explicación en el grado de motivación existente en los hospitales, en la distinta integración de los diferentes servicios y/o en la influencia que pudiera ejercer la industria farmacéutica.

5.11. NECESIDAD DE PROSEGUIR CON LAS MEDIDAS EDUCATIVAS

Una vez admitida la validez de la intervención educativa, no hay que dejarse llevar por la inercia y pensar que todo el trabajo está hecho, ya que la cobertura de utilización alcanzada no puede calificarse como de óptima.

Los resultados, aunque muy por encima de los valores iniciales, parecen incluso algo escasos por sí solos, sobre todo en la población definida como de alto riesgo. En estos pacientes de alto riesgo, en los que se piensa que debe de ser máxima la cobertura de la profilaxis, tendremos que situarnos en unos niveles de utilización mayores, siempre considerando que sería utópico hablar de valores del 100%. Actualmente, para estos pacientes, no se conoce el valor

apropiado de cobertura.

Aumentar la cobertura, supondrá seguir concienciando a los facultativos del problema que supone la enfermedad tromboembólica y de sus principales factores de riesgo (inmovilidad, edad, cirugía, neoplasia...). En este mismo sentido, el número correspondiente a Marzo de 1995 del Boletín Farmacoterapéutico del Hospital Universitario Virgen del Rocío, que edita el Servicio de Farmacia, incluye una actualización sobre la profilaxis de la enfermedad tromboembólica (Anexo III).

Lo anteriormente expuesto, nos tiene que inducir a fijar nuevos objetivos más a largo plazo. Debemos de seguir estableciendo periódicamente medidas educativas, no decayendo en nuestro impulso inicial, para que no se pierdan los avances alcanzados tras esta primera intervención (17,170).

Tendremos que difundir con mayor intensidad el protocolo de profilaxis de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital y dejar claros todos los criterios que definen el riesgo de TVP. Actualmente, muchos pacientes quedan fuera de la aplicación de profilaxis, aún siendo candidatos a ella, ya que no siempre a todos se les incluye en el grupo de riesgo que les corresponde.

Nuestro objetivo siempre será hacer evolucionar los hábitos de prescripción hacia una mayor calidad, basándonos sobre todo en dar a conocer el protocolo de profilaxis de nuestro hospital. Así podremos lograr un descenso en la incidencia de la enfermedad tromboembólica. En este mismo sentido, Grupos de Consenso (32) en Gran Bretaña, ya han

manifestado la necesidad de establecer medidas de control escritas sobre los médicos, unidades y hospitales, considerando que el uso de la profilaxis debería de estar incluido en las auditorías clínicas y en los planes para el cuidado de los pacientes.

No basta sólo con disponer de buenos medicamentos y que sean eficaces, sino que además es necesario hacer buen uso de ellos y utilizarlos de una forma racional.

6. **CONCLUSIONES**

- 1.- Se ha confirmado la hipótesis inicial de la infrautilización de profilaxis tromboembólica, especialmente en el grupo de pacientes de moderado-alto riesgo.
- 2.- En la mayoría de los pacientes no existían contraindicaciones que justificaran dicha infrautilización.
- 3.- Las medidas de intervención de tipo educativo llevadas a cabo han incrementado la utilización de profilaxis en la enfermedad tromboembólica.
- 4.- Se ha comprobado la efectividad de las medidas de intervención utilizadas.
- 5.- Este tipo de medidas se deberían realizar de forma sistemática por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, la cual se ha mostrado en este caso como elemento potenciador.

7. RESUMEN

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es un problema de permanente actualidad. Su trascendencia sanitaria, reside en la morbi-mortalidad propia del tromboembolismo pulmonar y del síndrome postrombótico, principales complicaciones de la trombosis venosa profunda. Actualmente, se considera que el principal esfuerzo a realizar es la identificación y posterior profilaxis de los pacientes con riesgo de sufrir enfermedad tromboembólica.

Recientemente han surgido en nuestro entorno trabajos que avalan la infrautilización que se hace de los métodos profilácticos; nuestra hipótesis ha sido la existencia de una infrautilización mejorable de la profilaxis tromboembólica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

El objetivo principal ha sido, si se confirmara la hipótesis de infrautilización, mejorar el nivel de profilaxis tromboembólica.

El presente estudio se califica metodológicamente, siempre suponiendo que se detecte inicialmente una infrautilización, como una auditoría terapéutica; ya que, utilizando para el análisis unos criterios establecidos, se realizan dos estudios analíticos cualitativos indicación-prescripción antes y después de una intervención.

Han sido incluidos en el estudio todos los pacientes que estuvieron ingresados en los Servicios de Cirugía General y Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío los días en los que se realizaron los cortes transversales.

Ha sido motivo de exclusión para un enfermo, el estar ingresado, el día del corte transversal, en otro servicio del

hospital (Infecciosos, Hepatología, Urología, Cardiología o Neurología). Así como, el estar en tratamiento con anticoagulantes por padecer un tromboembolismo venoso.

A los pacientes identificados e incluidos, se les registró información desde el ingreso, realizándose un seguimiento de 15 días o hasta el alta hospitalaria si hubiera tenido lugar antes, mediante un protocolo estructurado. El protocolo incluye datos personales del paciente, diagnósticos, fecha de ingreso y de alta, factores de riesgo, utilización de heparina, otras medidas profilácticas y posibles contraindicaciones.

Para el análisis cualitativo de los resultados, los pacientes se han distribuido según la clasificación propuesta por el Grupo de Trabajo del Tromboembolismo Venoso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica y según haber sido o no intervenidos quirúrgicamente.

El criterio a seguir es la utilización de profilaxis en todos los pacientes que integran los grupos de moderado y alto riesgo, según la clasificación desarrollada por el Grupo de Trabajo del Tromboembolismo Venoso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

Los pacientes incluidos en el primer corte transversal han sido 189, con una edad de 62 años (13-92) y un número medio de factores de riesgo de 2.12 (DE=1.38). Sólo 22 de ellos (11.6%) recibieron profilaxis tromboembólica. El número total de pacientes con riesgo de sufrir la enfermedad tromboembólica ha sido de 83 y sólo, 18 (21.7%) de éstos, han recibido profilaxis.

Tras confirmar la infrautilización al comparar nuestros resultados con lo descrito por otros autores, se efectuó la

medida correctora.

La intervención, consistió en realizar una secuencia de actuaciones coordinadas por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital: creación de un Grupo de Trabajo interno (compuesto por un Farmacéutico Hospitalario, un Farmacólogo Clínico y un Hematólogo); presentación de un informe detallado a la Comisión de Farmacia y Terapéutica (en el que se detallan los resultados de la primera recogida de datos); edición y distribución a todos los facultativos hospitalarios de un protocolo para la profilaxis tromboembólica (elaborado por el Grupo de Trabajo interno) y realización de Sesiones Clínicas dirigidas a los servicios médicos implicados.

Posteriormente, y siguiendo la misma metodología que en la pre-intervención, se realizó un nuevo estudio transversal prospectivo (post-intervención).

Los pacientes incluidos en la fase de post-intervención han sido 171, con una edad de 64 años (14-89) y un número medio de factores de riesgo de 2.39 (DE=1.34).

En la post-intervención el número de pacientes que recibió profilaxis tromboembólica fue de 51 (29.8%), lo que representa un aumento significativo de la profilaxis respecto a los resultados obtenidos antes de la intervención ($p < 0.001$).

Tras la intervención, la utilización de profilaxis, en el grupo de pacientes de bajo riesgo para el desarrollo de ETV, no ha aumentado significativamente. En cambio, se ha observado un aumento de su uso en los pacientes de moderado y alto riesgo (21.7% vs 45.9%, $p < 0.01$). Así mismo, se ha constatado un aumento significativo de la utilización de profilaxis tanto en los

pacientes quirúrgicos como en los médicos ($p < 0.01$ y $p < 0.01$).

Al comparar la utilización de profilaxis, antes y después de la intervención, según el número de factores de riesgo de cada paciente, se observaron diferencias significativas entre los pacientes que tuvieron 2 y 4 factores de riesgo ($p < 0.05$ y $p < 0.01$).

En la post-intervención se ha asociado el empleo de profilaxis con dos factores de riesgo importantes, como son la inmovilización durante 6 o más días y la edad mayor de 40 años.

La edad (mayor de 40 años) y la inmovilización (durante 6 o más días) han sido los factores de riesgo más frecuentes en los dos grupos de pacientes incluidos.

Los pacientes con contraindicaciones para el uso de anticoagulantes han sido 40 (21.2%) y 27 (15.8%) para cada una de las fases; siendo la hemorragia activa, en ambas, la más frecuente.

En la pre y post-intervención, las Heparinas de Bajo Peso Molecular ha sido el método profiláctico más comúnmente empleado.

La implantación de medidas de intervención educativas se ha mostrado efectiva, al lograr aumentar la utilización de profilaxis tromboembólica, especialmente en los grupos de riesgo.

Debemos de seguir estableciendo periódicamente medidas educativas, no decayendo en nuestro impulso inicial, para que así no se pierdan los avances alcanzados tras esta primera intervención.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Simó RM, Esteban MC, Rodríguez M. Propuesta de una normalización para el análisis de la utilización de medicamentos, a partir del concepto de dosis diaria definida. En: Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales. Libro Blanco de la A.E.F.H. Zaragoza, 1987: 321-345.
- 2.- Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Altimiras J, Segú JL. En: Bonal J, Domínguez A. eds. Farmacia Hospitalaria, 2ª edición. Madrid: EMISA, 1993: 396-435.
- 3.- Altimiras J, Amado E, Pastor E. Estudios de utilización de medicamentos hospitalarios en España: Revisión de los artículos publicados (1985-91). Farm Clin 1993; 10(8): 643-653.
- 4.- Guidelines for ATC classification. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology and Nordic Council on Medicines. Oslo, 1990.
- 5.- García A. Estudios de utilización de medicamentos, revisión sobre la experiencia española. Pharmaklinic 1988; 2(3): 13-30.
- 6.- Iñesta A. Estudios de utilización de medicamentos en España y análisis de la situación farmacoterapéutica. En: Instituto Nacional de la Salud ed. Estudios de Utilización de Medicamentos. Madrid, 1989: 17-48.
- 7.- Guidelines for DDD. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology and Nordic Council on Medicines. Oslo, 1991.
- 8.- Tognoni G, Laporte JR. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G

- eds. Principios de Epidemiología del Medicamento. Barcelona: Salvat Editores, 1983: 1-37.
- 9.- Laporte JR, Porta M, Capellá D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. Br J Clin Pharmacol 1983; 16: 301-304.
- 10.- Indicadores cualitativos de la prescripción de medicamentos. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, Mayo 1994.
- 11.- Suñol R, Delgado R. El Audit Médico: un método para la evaluación de la asistencia: Control Calid Asist 1986; 1(1): 27-30.
- 12.- Participación en el Control de Calidad. Simó RM. En: Bonal J, Domínguez A. eds. Farmacia Hospitalaria, 1ª edición. Madrid: EMISA, 1990.
- 13.- Fleisher D, Brown C, Zeleznik C, Escovitz G, Omdal C. The Nandate Project: Institutionalizing a System of Patient Care Quality Assurance. Pediatrics 1976; 57(5): 775-82.
- 14.- Stolar MH. The Case for Prospective and Concurrent Drug Utilitation Review. Quality Review Bulletin 1982; 8(6): 6-10.
- 15.- Raish D. A model of methods for influencing prescribing: Part I. A review of prescribing models, persuasion theories, and administrative and educational methods. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 417-421.
- 16.- Perea-Milla E. Estudios cuasiexperimentales y estudios aleatorios controlados. En: Burgos R, Chicharro JA,

Bobenrieth M. eds. Metodología de investigación y escritura-científica en clínica. Escuela Andaluza de Salud Pública: Granada, 1994: 93-106.

- 17.- Raish D. A model of methods for influencing prescribing: Part II. A review of educational methods, theories of human inference, and delineation of the model. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 537-542.
- 18.- Clemenhagen C, Champagne F. Quality assurance as part of Program Evaluation: Guidelines for Managers and Clinical Department Heads. Quality Review Bulletin 1986; 12(11): 383-387.
- 19.- Latorre J. Patología venosa de los miembros inferiores. Barcelona: JIMS, 1995.
- 20.- Wakefield TW, Strieter RM, Wilde CA y col. Venous Thrombosis-Associated Inflammation and Attenuation With Neutralizing Antibodies to Cytokines and Adhesion Molecules. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 258-268.
- 21.- Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Epidemiology. Chest 1995; 107(Suppl 1): 3S-9S.
- 22.- Anderson F, Wheeler HB, Goldberg R y col. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Arch Intern Med 1991; 151: 933-938.
- 23.- García ME, Candás MA, Simó RM. Características e indicaciones de las heparinas de bajo peso molecular. Revista SEFH 1990; 14(3): 109-113.
- 24.- Moser KM. Tromboembolias pulmonares. En: Harrison Principios de Medicina Interna, 7ª edición española. México:

Nueva Editorial Interamericana, Mc. Graw-Hill, 1989: 1361-1369.

- 25.- Comité de Redacción de Protocolos. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (I). Profilaxis y tratamiento de la trombosis y del tromboembolismo pulmonar. Med Clin (Barc) 1994; 103(6): 222-228.
- 26.- Strandness DE Jr. Enfermedades vasculares de las extremidades. En: Harrison Principios de Medicina Interna, 7ª edición española. México: Nueva Editorial Interamericana, Mc. Graw-Hill, 1989: 1281-1288.
- 27.- Weinmann E, Salzman E. Deep-vein Thrombosis. N Engl J Med 1991; 331(24): 1630-1641.
- 28.- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl Med 1988; 318(18): 1162-1173.
- 29.- Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: an internacional multicentre trial. Lancet 1975; 2: 45-51.
- 30.- Fortuny J, Abad C. Métodos diagnósticos de la trombosis venosa profunda. En: Palés A, Torras J. La profilaxis tromboembólica en traumatología. Barcelona: Ediciones Consulta, 1992: 15-35.
- 31.- Dahan R, Houlbert D, Caulin C y col. Prevention of Deep Vein Thrombosis in Elderly Medical In-Patients by a Low Molecular Weight Heparin: A Randomized Double-Blind Trial.

Haemostasis 1986; 16: 159-164.

- 32.- Thromboembolic Risk Factor (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567-574.
- 33.- Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, Castenfors J, Persson G, Persson S. Incidence of Deep Vein Thrombosis in Bedridden Non-surgical Patients. *Acta Med Scand* 1987; 222: 409-414.
- 34.- Villardell M, Lima J, Villar M. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos. *Rev Iberoam Tromb Hemost* 1995; 8 Suppl 2: 33-39.
- 35.- Arcelus J, Candocia S, Traverso C, Frabrega F, Caprini J, Hasty J. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Risk Assessment in Medical Patients. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17 Suppl 3: 313-318.
- 36.- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A, Patwardhan NA. Physician Practices in the Prevention of Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med* 1991; 115: 591-595.
- 37.- Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709-711.
- 38.- Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative Pulmonary Embolism After Hospital Discharge. *Arch Surg* 1992; 127; 310-313.
- 39.- Hauch O, Jorgensen LN, Khattar C y col. Fatal pulmonary embolism associated with surgery. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 747-749.
- 40.- Lindblad A, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified

- pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. Br J Surg 1991; 78(7): 849-852.
- 41.- Monasterio J. Datos epidemiológicos de la enfermedad tromboembólica y profilaxis con heparina estándar no fraccionada. Farm Clin 1990; 7(3): 185-190.
- 42.- Tikoff G. Enfermedades de las arterias y venas periféricas. En: Stein J ed. Medicina Interna, 2ª edición. Salvat Editores. 1987: 562-573.
- 43.- Consensus Conference. Prevention of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. JAMA 1986; 256(6): 744-749.
- 44.- European Consensus Statement. Prevention of Venous Thromboembolism. International Angiology 1992; 11(3): 151-159.
- 45.- Kakkar VV, Howe CT, Nicolaidis AN, Renney JTG, Clarke MB. Deep Vein Thrombosis of the Leg. Am J Surg 1970; 120: 527-530.
- 46.- Kujath P, Biegholdt M. Influence of Possible Risk Factors on the Development of Deep Vein Thrombosis after Abdominal Surgery in Patients Treated with Fraxiparin. Haemostasis 1988; 18 Suppl 2: 19-20.
- 47.- Haake D, Berkman S. Venous Thromboembolic Disease After Hip Surgery. Clin Orthop 1989; 242: 212-231.
- 48.- Carter C. The Natural History and Epidemiology of Venous Thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 1994; XXXVI(6): 423-438.
- 49.- Palés A, Torras J. Factores de Riesgo. En: Palés A, Torras J. La profilaxis tromboembólica en traumatología. Barcelona: Ediciones Consulta, 1992: 37-47.
- 50.- Donati MB. Cancer and Thrombosis. Haemostasis 1994; 24:

128-131.

- 51.- Lindahl AK, Sandset PM, Abildgaard U. Indices of Hypercoagulation in Cancer as Compared with Those in Acute Inflammation and Acute Infarction. *Haemostasis* 1990; 20: 253-262.
- 52.- Hyers T, Hull R, Weg J. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest* 1989; 95(Suppl 2): 37S-51S.
- 53.- Levine M, Gent M, Hirsh J y col. The Thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988; 318(7): 404-407.
- 54.- Goodnough L, Saito H, Manni A, Jones P, Pearson O. Increased Incidence of Thromboembolism in Stage IV Breast Cancer Patients Treated With a Five-Drug Chemotherapy Regimen. *Cancer* 1984; 54(7): 1264-1268.
- 55.- Villa LF, Cuende E, Alvarez M. Síndrome antifosfolipídico "primario". En: Muñoz B, Villa LF eds. *Manual de Medicina Clínica, 2ª Edición*. Madrid: Diaz de Santos, 1993: 632.
- 56.- Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Grupo GEHT. Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar. *Sangre* 1991; 36(4): 337-343.
- 57.- Choo V. Oral contraceptive alert in UK sparks off controversy. *Lancet* 1995; 346: 1149-1150.
- 58.- Prentice C. Pathogenesis of Thrombosis. *Haemostasis* 1990; 20 (Suppl 1): 50-59.
- 59.- Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous Thrombosis of the legs after strokes. *BMJ* 1976; 1: 1178-1183.
- 60.- Clagett C, Chairman MD, Anderson F, Levine M, Wheeler M. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 1992; 102

(Suppl 4): 391S-407S.

- 61.- Sorensen J, Rahr H, Jensen H, Borris L, Lassen M, Ejstrud P. Markers of coagulation and fibrinolysis after fractures of the lower extremities. *Thromb Res* 1992; 65: 479-486.
- 62.- Purdue G. Hunt J. Pulmonary Emboli in Burned Patients. *J Trauma* 1988; 28(2): 218-220.
- 63.- Vallano A, Arnau JM, Vallés JA. Profilaxis de la trombosis venosa y heparinas de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 1991; 97(7): 272-275.
- 64.- Sue-Ling H. Johnston D, McMahon M, Philips P, Davies J. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986; 1: 1173-1176.
- 65.- Olin J, Graor R, O'Hara P, Young J. The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993; 18: 1037-1041.
- 66.- Salzman E, Ploetz J, Bettmann M, Skillman J, Klein L. Intraoperative external pneumatic calf compression to afford long-term prophylaxis against deep vein thrombosis in urological patients. *Surgery* 1980; 87(3): 239-242.
- 67.- Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK y col. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989; 141: 243-247.
- 68.- Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR, Thomas EM, Morley TR, Kakkar VV. Deep Vein Thrombosis after elective knee surgery. *J Bone Joint Surg (Br)* 1989; 71: 492-497.
- 69.- Prins M, Hirsh J. A Comparison of General Anesthesia and

- Regional Anesthesia as a Risk Factor for Deep Vein Thrombosis Following Hip Surgery: A Critical Review. *Thromb Haemost* 1990; 64(4): 497-500.
- 70.- Poikolainen E, Hendolin H. Effects of lumbar epidural analgesia and general anaesthesia on flow velocity in the femoral vein and postoperative deep vein thrombosis. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 361-364.
- 71.- McKenzie J, Wishart HY, Gray I, Smith G. Effects of anaesthetic technique on deep vein thrombosis. *Br J Anaesth* 1985; 57: 853-857.
- 72.- Levi M, Cate H, Poll T, Deventer S. Pathogenesis of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis. *JAMA* 1993; 270(8): 975-979.
- 73.- Inomoto T, Takamoto M, Tamura R, Maegawa M, Kamada M, Takayanagi M. Effective Prophylaxis of Thrombosis by Antithrombin III Concentrate in a Pregnant Woman with Congenital Antithrombin III Deficiency: Relations between Plasma Antithrombin III Activity and the Plasma Levels of Hemostatic Molecular Markers. *Haemostasis* 1991; 21: 147-154.
- 74.- Finazzi G, Barbui T. Different Incidence of Venous Thrombosis in Patients with Inherited Deficiencies of Antithrombin III, Protein C and Protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71(1): 15-18.
- 75.- Thaler E, Lechner K. Antithrombin III Deficiency and Thromboembolism. *Clin Haematol* 1981; 10(2): 369-390.
- 76.- Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516-530.

- 77.- Gitel S, Salvati E, Wessler S, Robinson H, Worth M. The Effect of Total Hip Replacement and General Surgery on Antithrombin III in Relation to Venous Thrombosis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1979; 61: 653-656.
- 78.- Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, Kleiss A, Wideman C. Deficiency of Protein C in Congenital Thrombotic Disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-1373.
- 79.- Pabinger I, Kyrle P, Heisteringer M, Eichinger S, Wittmann E, Lechner K. The Risk of Thromboembolism in Asymptomatic Patients with Protein C and Protein S Deficiency: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 1994; 71(4): 441-445.
- 80.- Comp P, Nixon R, Cooper MR, Esmon C. Familial Protein S Deficiency is Associated with Recurrent Thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74: 2082-2088.
- 81.- Páramo JA, Alfaro MJ, Rocha E. Postoperative Changes in the Plasmatic Levels of Tissue-Type Plasminogen Activator and Its Fast-Acting Inhibitor-Relationship to Deep Vein Thrombosis and Influence of Prophylaxis. *Thromb Haemost* 1985; 54: 713-716.
- 82.- Taberner MD, Estelles A, Vicente V, Alberca I, Aznar J. Incidence of increased plasminogen activator inhibitor in patients with deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism. *Thromb Res* 1989; 56: 565-570.
- 83.- Lockshin M. Antiphospholipid Antibody Syndrome. *JAMA* 1992; 268(11): 1451-1453.
- 84.- Vianna J, Khamashta M, Ordi-Ros J y col. Comparison of the Primary and Secondary Antiphospholipid Syndrome: A

- European Multicenter Study of 114 Patients. Am J Med 1994; 96: 3-9.
- 85.- Berk P, Godberg J, Donovan P, Fruchtman S, Berlin N, Wasserman L. Therapeutic Recommendations in Polycythemia Vera Based on Polycythemia Vera Study Group Protocols. Semin Hematol 1986; 23(2): 132-143.
- 86.- Wyshosk E, Caldwell M, Crowley J. Deep Venous Thrombosis, Inflammatory Bowel Disease, and Protein S Deficiency. Am J Clin Pathol 1988; 90(5): 633-635.
- 87.- Bernard D. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. Kidney Int 1988; 33: 1184-1202.
- 88.- Mansoor M, Bergmark C, Svardal A, Lonning P, Ueland P. Redox Status and Protein Binding of Plasma Homocysteine and Other Aminothiols in Patients With Early-Onset Peripheral Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 232-240.
- 89.- Cacciari E, Salardi S. Clinical and Laboratory Features of Homocystinuria. Haemostasis 1989; 19 (Suppl 1): 10-13.
- 90.- Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario "Virgen Macarena" (Sevilla). Protocolo de profilaxis tromboembólica en pacientes médico-quirúrgicos. Octubre, 1991.
- 91.- Clagett GP, Reisch J. Prevention of Venous Thromboembolism in General Surgical Patients. Ann Surg 1988; 208: 227-240.
- 92.- Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomised clinical trials. Lancet 1986; 2: 143-146.
- 93.- Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and post-

- mortem diagnosis of pulmonary embolism. J Clin Pathol 1989; 42: 135-139.
- 94.- Wagenvoort CA. Pathology of Pulmonary Thromboembolism. Chest 1995; 107 (1 Suppl): 10S-17S.
- 95.- Palla A, Giuntini C. Highlights and Final Remarks. Chest 1995; 107 (1 Suppl): 56S-57S.
- 96.- Lozano FS. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos. Rev Iberoam Tromb Hemost 1995; 8 Suppl 2: 19-27.
- 97.- Imperiale TS, Speroff T. Metaanálisis de los métodos para la prevención del tromboembolismo venoso tras la sustitución protésica total de la articulación de la cadera. JAMA (ed. esp.) 1995; 4(1): 40-47.
- 98.- Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Huan X, Racanelli A, Coyne E. Comparative and biological heterogeneity in low molecular weight heparins: implications for clinical use and standardization. Sem Thromb Hemost 1989; 15(4).
- 99.- Hirsh J. Heparin. N Engl J Med 1991; 324(22): 1565-1574.
- 100.- Green D, Hirsh J, Heit J y col. Low Molecular Weight Heparin: A Critical Analysis of Clinical Trials. Pharmacological Reviews 1994; 46(1): 89-108.
- 101.- Hirsh J, Dalen J, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety. Chest 1992; 102 (4 Suppl): 337S-351S.
- 102.- Holmer E, Söderberg K, Bergqvist D, Lindahl U. Heparin and Its Low Molecular Weight Derivatives: Anticoagulant and Antithrombotic Properties. Haemostasis 1986; 16 (Suppl 2):

1-7.

- 103.- Atha DH, Lormeau JC, Petitou M, Rosenberg RD, Choay J. Contribution of 3-O- and 6-O-Sulfated Glucosamine Residues in the Heparin-Induced Conformational Change in Antithrombin III. *Biochemistry* 1987; 26: 6454-6461.
- 104.- Urlep-Salinovic V, Jelatancev B, Gorisek B. Low Doses of Heparin and Heparin Dihydroergot in Post-operative Thromboprophylaxis in Gynaecological Patients. *Thromb Haemost* 1994; 72(1): 16-20.
- 105.- Beisaw NE, Comerota AJ, Groth HE y col. Dihydroergotamine /Heparin in the Prevention of Deep-Vein Thrombosis after Total Hip Replacement. A Controlled, Prospective, Randomized Multicenter Trial. *J Bone Joint Surg (Am)* 1988; 70(1): 2-10.
- 106.- The Multicenter Trial Committee. Dihydroergotamine-Heparin Prophylaxis of Postoperative Deep Vein Thrombosis. *JAMA* 1984; 251(22): 2960-2966.
- 107.- Rall TW. Oxitocina, prostaglandinas, alcaloides del cornezuelo del centeno y otros fármacos; agentes tocolíticos. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P eds. *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 8ª edición. México: Editorial Médica Panamericana, 1991: 909-927.
- 108.- Shetty HGM, Fennerty AJ, Routledge PA. Adverse Effects of Anticoagulants. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1989: 512-515.
- 109.- Monasterio J, Nicolau C. Sánchez JM. Las heparinas de bajo peso molecular buscan un lugar preferente en la eficacia

- antitrombótica. El Farmacéutico de Hospitales 1991; 24: 19-26.
- 110.- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1995. Madrid.
- 111.- Carter CA, Skoutakis VA, Spiro TE y col. Enoxaparin: the low-molecular-weight heparin for prevention of postoperative thromboembolic complications. Ann Pharmacother 1993; 27: 1223-1230.
- 112.- Monasterio J. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): Nueva Estrategia Antitrombótica. Farm Clin 1990; 7(4): 284-294.
- 113.- Bergqvist D, Lowe GDO, Berstad A y col. Prevention of venous thromboembolism after surgery: a review of enoxaparin. Br J Surg 1992; 79(6): 495-498.
- 114.- Bendetowicz AV, Béguin S, Caplain H, Hemker HC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Low Molecular Weight Heparin (Enoxaparin) after Subcutaneous Injection, Comparison with Unfractionated Heparin - A Three Way Cross Over Study in Human Volunteers. Thromb Haemost 1994; 71(3): 305-313.
- 115.- Lane DA, Pejler G, Flynn AM, Thompson EA, Lindahl U. Neutralization of Heparin-related Saccharides by Histidine-rich Glycoprotein and Platelet Factor 4. J Biol Chem 1986; 261(9): 3980-3986.
- 116.- Young E, Wells P, Holloway S, Weitz J, Hirsh J. Ex-Vivo and In-Vitro Evidence that Low Molecular Weight Heparins Exhibit Less Binding to Plasma Proteins than Unfractionated Heparin. Thromb Haemost 1994; 71(3): 300-304.

- 117.- Bara L, Samama M. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand* 1988; 543 Suppl: 65-72.-
- 118.- Boneu B, Caranobe C, Cadroy Y y col. Pharmacokinetic Studies of Standard Unfractionated Heparin, and Low Molecular Weight Heparins in the Rabbit. *Semi Thromb Hemost* 1988; 14(1): 18-27.
- 119.- Noble S, Peters DH, Goa KL. Enoxaparin. A Reappraisal of its Pharmacology and Clinical Applications in the Prevention and Treatment of Thromboembolic Disease. *Drugs* 1995; 49(3): 388-410.
- 120.- Eichinger S, Kyrle PA, Brenner B y col. Thrombocytopenia associated with low-molecular-weight heparin. *Lancet* 1991; 337: 1425-1426.
- 121.- Anónimo. Thrombopénies dues à l'héparine. *Rev Prescr* 1988; 8(78): 393-394.
- 122.- Anónimo. Heparinas de bajo peso molecular. *Boletín Terapéutico Andaluz* 1992; 8(3): 9-11.
- 123.- Bang CJ, Berstad A, Talstad I. Incomplete Reversal of Enoxaparin-Induced Bleeding by Protamine Sulfate. *Haemostasis* 1991; 21: 155-160.
- 124.- Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Huan X, Rancanelli A. Comparative Study on the in vitro and in vivo Activities of Seven Low-Molecular-Weight Heparins. *Haemostasis* 1988; 18 suppl 3: 3-15.
- 125.- Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis F-R, Samama MM, Boissel J-P. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992; 305: 913-920.
- 126.- Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of

- postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993; 80(6): 689-704.
- 127.- Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial of Thromboprophylaxis in Major Elective General Surgery Using Once Daily Injections of a Low Molecular Weight Heparin Fragment (Fragmin). *Thromb Haemost* 1989; 62(4): 1046-1049.
- 128.- Turpie ACG, Levine MN, Hirsh J y col. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; 315: 925-929.
- 129.- Turpie ACG. Efficacy of a Postoperative Regimen of Enoxaparin in Deep Vein Thrombosis Prophylaxis. *Am J Surg* 1991; 161: 532-536.
- 130.- Rocha E, Páramo JA, Sarrá J. Heparinas de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 1993; 100(16): 620-627.
- 131.- Cade JF, Buchanan MR. Boneu B y col. A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fraction: The influence of the method of preparation. *Thromb Res* 1984; 35: 613-625.
- 132.- Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, Cerkus A, Santos AV, Gent M. The Relationship Between the Hemorrhagic and Antithrombotic Properties of Low Molecular Weight Heparin in Rabbits. *Blood* 1982; 59(6): 1239-1245.
- 133.- Bang CJ, Berstad A, Talstad I. Haemorrhagic Effects of Unfractionated and Two Low Molecular Weight Heparins, Enoxaparin and Fragmin, in Rats. *Haemostasis* 1991; 21: 30-36.

- 134.- Settembrini PG, Schiassi M, Olivari N, Longatti S. Perception of bleeding risk and heparin prophylaxis. *Lancet* 1990; 336: 1585.
- 135.- Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR y col. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-156.
- 136.- Anónimo. Heparinas de bajo peso molecular en cirugía ortopédica. *Inf Ter Segur Soc* 1993; 17(6): 165-167.
- 137.- Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Salzman EW. Aspirin and Other Platelet-Active Drugs. The Relationship Between Dose, Effectiveness, and Side Effects. *Chest* 1992; 102(Suppl 4): 327S-336S.
- 138.- Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308: 235-246.
- 139.- Mudge GH, Weiner IM. Agentes que afectan el volumen y la composición de los líquidos corporales. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P eds. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8ª edición. México: Editorial Médica Panamericana, 1991: 667-689.
- 140.- Laverick MD, Croal SA, Mollan RAB. Orthopaedic surgeons and thromboprophylaxis. *BMJ* 1991; 303: 549-550.
- 141.- Hull RD, Hirsh J, Sackett DL, Stoddart GL. Cost-effectiveness of primary and secondary prevention of fatal pulmonary embolism in high-risk surgical patients. *Can Med*

Assoc J 1982; 127: 990-995.

- 142.- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Oral Anticoagulants. Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. Chest 1992; 102(Suppl 4): 312S-326S.
- 143.- Power PJ, Gent M, Jay RM y col. A Randomized Trial of Less Intense Postoperative Warfarin or Aspirin Therapy in the Prevention of Venous Thromboembolism After Surgery for Fractured Hip. Arch Intern Med 1989; 149: 771-774.
- 144.- Taberner DA, Poller L, Burslem RW, Jones JB. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. BMJ 1978; 1: 272-274.
- 145.- Poller L, McKernan A, Thomson JM, Elstein M, Hirsch PJ, Jones JB. Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. BMJ 1987; 295: 1309-1312.
- 146.- Fordyce MJF, Baker AS, Staddon GE. Efficacy of fixed minidose warfarin prophylaxis in total hip replacement. BMJ 1991; 303: 219-220.
- 147.- The Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Martindale The Extra Pharmacopeia, 30ª edición. Londres: The Pharmaceutical Press, 1993: 342.
- 148.- Ginsberg JS, Hirsh J, Turner C, Levine MN, Burrows R. Risks to the Fetus Anticoagulant Therapy During Pregnancy. Thromb Haemost 1989; 61(2): 197-203.
- 149.- Angnelli G. Anticoagulation in the Prevention and Treatment of Pulmonary Embolism. Chest 1995; 107 (1 Suppl): 39S-44S.
- 150.- Comité de Redacción de Protocolos. Profilaxis y tratamiento

de la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar. Rev Esp Cardiol 1993; 46(11): 689-696.

- 151.- Moser KM. Pulmonary Thromboembolism. En: Harrison's Principles of Internal Medicine, 13ª Edición. Nueva York: Mc. Graw-Hill, 1994: 1214-1220.
- 152.- Bergqvist D. Screening and Diagnosis of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Haemostasis 1993; 23 (Suppl 1): 57-60.
- 153.- Recuenco I, Ruano M, Herrero A, Torrecilla A, Sosa P, Jiménez ME. Utilización de heparinas de bajo peso molecular en un hospital general. Estudio de Prevalencia. Comunicación presentada en el XXXVIII Congreso de la SEFH. Benicasim (Castellón) 1993, 5-8 Octubre: 235-237.
- 154.- Margusino L, Yáñez JC, Uriarte B, Albaina L, Cuña B, Rodríguez F. Análisis comparativo de la utilización de heparinas de bajo peso molecular en pacientes quirúrgicos. Comunicación presentada en el XXXVIII Congreso de la SEFH. Benicasim (Castellón) 1993, 5-8 Octubre: 287-290.
- 155.- Keane MG, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Utilization of Venous Thromboembolism Prophylaxis in the Medical Intensive Care Unit. Chest 1994; 106(1): 13-14.
- 156.- Alonso M, Aguirrezabal A, Ilardia R, Lacasa C. Utilización de heparina en un hospital general. Farm Clin 1989; 6(3): 172-186.
- 157.- Sánchez-Cantalejo E. Inferencia estadística. El error aleatorio. En: Burgos R, Chicharro JA, Bobenrieth M. eds. Metodología de investigación y escritura científica en clínica. Escuela Andaluza de Salud Pública: Granada, 1994:

159-178.

- 158.- The Venous Thromboembolism Study Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. Multicentre hospital drug utilization study on the prophylaxis of venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmac* 1994; 37: 255-259.
- 159.- Rodríguez M, Terroba P, Iglesias N, Simó RM. La auditoría terapéutica como instrumento de mejora de la calidad: Ketorolaco. Comunicación presentada en el XXXIX Congreso de la SEFH. Palma de Mallorca 1994, 5-7 Octubre: 890-897.
- 160.- Iglesias A, Modroño G, Leivas E, Simó RM. La auditoría terapéutica como instrumento de la mejora de la calidad: omeprazol. Comunicación presentada en el XXXIX Congreso de la SEFH. Palma de Mallorca 1994, 5-7 Octubre: 898-911.
- 161.- Santos B, Terrones R, González JM, Carvajal E, Quintero P, Atienza M. Influencia de un boletín farmacoterapéutico en la modificación de hábitos de prescripción médica. Comunicación presentada en el XXXVII Congreso de la SEFH. Santander 1992, 22-25 Septiembre: 739-744.
- 162.- Durán E, Fernández C, Muñiz A, Gija JA y col. Repercusión de un boletín informativo de medicamentos en la utilización de aminoglicosidos. Comunicación presentada en el XXXVII Congreso de la SEFH. Santander 1992, 22-25 Septiembre: 617-619.
- 163.- Hoffman KN, Arcelus JI, Traverso CI y col. Prevention of venous thromboembolism: results of a survey among north american general surgeons. *Thromb Haemost* 1993; 69(6): 622.
- 164.- Ramussen MS, Lausen I, Wille-Jorgensen P, Jorgensen T,

- Hauch O. Development of practice in surgical thromboprophylaxis during 10 years. *Thromb Haemost* 1991; 65(6): 1130.
- 165.- Bergqvist D, Mätzsch T. Cost/Benefit Aspects on Thromboprophylaxis. *Haemostasis* 1993; 23(Suppl 1): 15-19.
- 166.- Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach. *N Engl J Med* 1983; 308(24): 1457-1463.
- 167.- Shaffner W, Ray WA, Federspiel CF, Miller WO. Improving Antibiotic Prescribing in Office Practice. *JAMA* 1983; 250(13): 1728-1732.
- 168.- Steele MA, Bess DT, Franse VL, Graber SE. Cost effectiveness of two interventions for reducing outpatient prescribing costs. *DICP* 1989; 23: 497-500.
- 169.- Cercós AC, Monte E, Marqués MR, Esteban MJ, Planells C, Carrera A. Validación del boletín de información de medicamentos como instrumento para la racionalización terapéutica. Comunicación presentada en el XXXVIII Congreso de la SEFH. Benicasim (Castellón) 1993, 5-8 Octubre: 177-179.
- 170.- Eisenberg JM. An Educational Program To Modify Laboratory Use by House Staff. *J Med Educ* 1977; 52: 578-581.
- 171.- Johnson MW, Mitch WE, Heller AH, Spector R. The Impact of an Educacional Program on Gentamicin Use in a Teaching Hospital. *Am J Med* 1982; 73: 9-14.
- 172.- Everett GD, deBlois CS, Chang P-F, Holets T. Effect of Cost Education, Cost Audits, and Faculty Chart Review on the Use of Laboratory Services. *Arch Intern Med* 1983; 143: 942-944.

- 173.- Greene SA, Record KE, Rapp RP, Amerson AB, Bell RM, Piecoro JJ. Pharmacy initiatives to reduce clindamicin use. Am J Hosp Pharm 1986; 43: 1210-1213.
- 174.- Larrayoz B, Noceda M, Vivanco M y col. Los estudios de utilización y la información como herramienta para la intervención terapéutica. Caso práctico. Comunicación presentada en el XXXIX Congreso de la SEFH. Palma de Mallorca 1994, 5-7 Octubre: 637-644.
- 175.- Evans CE, Haynes RB, Birkett NJ y col. Does a Mailed Continuing Education Program Improve Physician Performance? JAMA 1986; 255(4): 501-504.
- 176.- Cummings KM, Frisof KB, Long MJ, Hrynkiewich G. The Effects of Price Information on Physicians Test-Ordering Behavior. Med Care 1982; XX(3): 293-301.
- 177.- Forstrom MJ, Ried LD, Stergachis AS, Corliss DA. Effect of a clinical pharmacist program on the cost of hypertension treatment in an HMO family practice clinic. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 304-309.
- 178.- Stumpf JL, Lechner JL, Ryan ML. Use of albumin in a university hospital: the value of targeted physician intervention. DICP Ann Pharmacother 1991; 25: 239-243.
- 179.- Imaz C, Gamundi MC, Recuenco I, Prota A, Baguena M. Utilización de antiulcerosos. Incidencia de las medidas correctoras. Comunicación presentada en el XL Congreso de la SEFH. Toledo 1995, 3-6 Octubre: 252-253.
- 180.- Dening P, Haaijer-Ruskamp M, Zijssling D. Impact of a drug bulletin on the knowledge, perception of drug utility, and prescribing behavior of physicians. DICP 1990; 24: 87-93.

- 181.- Plumridge RJ, Berbatis CG. Drug bulletins: effectiveness in modifying prescribing and methods of improving impact. DICP 1989; 23: 330-334.
- 182.- Blackburn JL. Impact of Drug Usage Review on Drug Utilisation. PharmacoEconomics 1993; 3(1): 14-21.
- 183.- Ripa C, Hurtado MF, Mínguez A. Disminución de trombosis venosa profunda: importancia de la instauración de un protocolo de uso de heparinas de bajo peso molecular. Comunicación presentada en el XXXVII Congreso de la SEFH. Santander 1992, 22-25 Septiembre: 631-638.
- 184.- Dismuke SE, Wagner EH. Pulmonary Embolism as a Cause of Death. JAMA 1986; 255(15): 2039-2042.
- 185.- Evans CE, Haynes RB, Gilbert JR, Taylor DW, Sackett DL, Johnston M. Educational package on hypertension for primary care physicians. Can Med Assoc J 1984; 130: 719-722.
- 186.- Mueller BA, Abel SR. Impact of college of pharmacy-based educational services within the hospital. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 422-425.
- 187.- Karki SD, Holden JMC, Mariano E. A team approach to reduce antibiotic costs. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 202-205.
- 188.- Poveda JL, Bellés MD, Rosique MD y col. Encuesta de opinión intrahospitalaria sobre el boletín de medicamentos. Revista SEFH 1991; 15(3): 129-134.
- 189.- Alfaro A, Alonso MV, Bardán B y col. Evaluación del boletín informativo de medicamentos de la Zona I. Comunicación presentada en el XXXIV Congreso de la SEFH. Leon 1989, 20-23 Septiembre: 495-499.

- 190.- Bergqvist D, Jendteg S, Lindgren B, Mätzsch T, Persson U.
The Economics of General Thromboembolic Prophylaxis. World
J Surg 1988; 12(3): 349-355.
- 191.- Salzman EW, Davies GC. Prophylaxis of Venous Thromboem-
bolism. Ann Surg 1980; 191(2): 207-216.
- 192.- Oster G, Tunden RL, Colditz GA. A Cost-effectiveness Ana-
lysis of Prophylaxis Against Deep-Vein Thrombosis in Major
Orthopedic Surgery. JAMA 1987; 257(2): 203-208.
- 193.- Kakkar VV. Effectiveness and Safety of Low Molecular Weight
Heparins (LMWH) in the Prevention of Venous Thromboembo-
lism (VTE). Thromb Haemost 1995; 74(1): 364-368.
- 194.- Hauch O, Khattar SC, Jorgensen LN. Cost-Benefit Analysis
of Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis in Surgery.
Sem Thromb Hemost 1991; 17 Suppl 3: 280-283.
- 195.- Drummond M, Aristides M, Davies L, Forbes C. Economic eva-
luation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis
against deep vein thrombosis in elective hip surgery. Br
J Surg 1994; 81: 1742-1746.
- 196.- Mottier D. for Geriatric Enoxaparin Study Group. Prophyla-
laxis of deep venous thrombosis in medical geriatric
patients. Thromb Haemost 1993; 69(6): 1115.

9. ABREVIATURAS UTILIZADAS

AVC	Accidente vascular cerebral.
DE	Desviación Estándar.
Edad > 40 años	Edad mayor de 40 años.
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal.
EP	Embolismo pulmonar.
ETV	Enfermedad tromboembólica.
EUM	Estudio de utilización de medicamentos
FR	Factor de riesgo.
HBPM	Heparina de bajo peso molecular.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
Inmovilización	Pacientes inmovilizados 6 o más días.
IVP	Insuficiencia venosa profunda.
IRC terminal	Insuficiencia renal crónica terminal.
Núm. de FR	Número de Factores de riesgo.
Pacientes Contraind	Pacientes con contraindicaciones.
SPT	Síndrome postrombótico.
TVP	Trombosis venosa profunda.

10. ANEXO I

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

1. DATOS PERSONALES

Nombre y apellidos: _____

Edad Sexo 1. Hombre 2. Mujer

Nº Historia Clínica Cama

Servicio 1. Cirugía 2. Medicina

Día de ingreso Día de alta

Diagnósticos principales _____

2. INDICACION DE LA PROFILAXIS

Motivo de la indicación 0. Tratamiento
1. Profilaxis quirúrgica
2. Profilaxis médica
3. No profilaxis

3. FACTORES DE RIESGO

Cirugía mayor > 30 min. con anestesia general o epidural

Tipo de intervención _____

Insuficiencia cardíaca

Edad > 40 años

AVC establecido

Antecedente de TVP

Antecedente de TEP

Neoplasia

Inmovilización Número máximo de días

Obesidad

Traumatismos

(Fractura o cirugía de pelvis, cadera o extremidades inferiores)

Parálisis de extremidades inferiores

Trombofilia

(déficit de proteína C, proteína S o antitrombina III.
Anticuerpos antifosfolípido o anticoagulante lúpico)

Síndrome nefrótico

Deshidratación

Dosis altas de estrógenos

Embarazo

Parto

Insuficiencia respiratoria crónica

Quemaduras

Sepsis

Varices

Insuficiencia venosa profunda

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Policitemia vera

Enfermedad inflamatoria intestinal

Enfermedad de Behçet

Homocistinuria

Paraproteinemia

Estasis: Cardiomiopatía

IAM actual

Anasarca

Pericarditis constrictiva

4. UTILIZACION DE HEPARINAS EN LA PROFILAXIS

1. Si.

2. No.

Tipo de heparina

1. Cálctica

3. Enoxaparina
(Clexane R)

2. Tedelparina (Fragmin R, Boxol R)

3. Nadroparina (Fraxiparina R)

Dosis preoperatoria

1. Si

2. No

3. No procede

Esquema terapéutico:

Dosis

Vía

1. Subcutánea

2. Otras _____

Intervalo (horas)

Sigue profilaxis al cerrar el cuestionario 1. Si 2. No

5. OTRAS MEDIDAS

Anticoagulantes: Cumarínico Warfarina

Otros fármacos: Dextrano Dihidroergotamina

Medidas físicas: Rehabilitación precoz

Compresión neumática intermitente

Filtro de cava

6. CONTRAINDICACIONES

Trastornos graves de la coagulación (hemofilia)

Hemorragia activa

Accidente vascular cerebral hemorrágico reciente

Lesiones potencialmente sangrantes (ej. úlcera péptica)

Insuficiencia renal crónica terminal

Hipersensibilidad a la heparina

Trombocitopenia por heparina previa en pacientes con test de agregación positivo in vitro

Endocarditis bacteriana

Postoperatorio tras cirugía de cerebro o médula espinal

Hipertensión severa Aneurisma aórtico

Embarazo

7. OBSERVACIONES

11. ANEXO II

COMISION
DE
TERAPEUTICA

RECOMENDACIONES

PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO

PROTOCOLO PTEP-92

Comisión de Farmacia y Terapéutica
Hospital Universitario Virgen del Rocío
SEVILLA

Septiembre, 1992

PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO

La trombosis y el embolismo pulmonar constituyen una de las causas más frecuentes de la morbilidad postoperatoria, y de mortalidad en los pacientes de más edad.

El tratamiento de estas complicaciones reside fundamentalmente en la terapia anticoagulante, pero las dos terceras partes de las muertes por embolismo pulmonar ocurren en los 30 primeros minutos del fenómeno embólico. Por otra parte entre el 50-80% de los embolismos pulmonares ocurren sin signos de trombosis venosa periférica. Se ha demostrado la existencia de trombosis venosa profunda en el 54% de los enfermos con cirugía de cadera, 50% de las prostatectomías abiertas, 28% de los enfermos de cirugía general por encima de los 40 años, y 20% de la cirugía ginecológica abdominal. La mayor parte de estos enfermos no presentan clínica alguna.

Por tanto el tratamiento de estos problemas debe ser profiláctico, habiéndose demostrado en estudios multicéntricos que el uso de heparina subcutánea a dosis bajas reduce esos porcentajes de trombosis a menos del 10%.

Por ello considero que en este Hospital debe instaurarse una profilaxis con heparina subcutánea en todo enfermo incluido en los siguientes grupos de riesgo:

RIESGO MODERADO

- Pacientes mayores de 40 años con intervenciones de tórax o abdomen.
- Pacientes no quirúrgicos con insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio.
- Pacientes menores de 40 años con cirugía de tórax a abdomen con uno de los factores de riesgo que se describen a continuación.

ALTO RIESGO

- Pacientes con traumatismos severos.
- Pacientes con intervenciones ortopédicas en miembros inferiores.
- Pacientes con intervenciones pélvicas tumorales.
- Pacientes del grupo moderado con algún factor de riesgo de los que se describen a continuación.

FACTORES DE RIESGO

- . Diabetes.
- . Historia de tromboembolismo previo.
- . Historia de venas varicosas.
- . Cáncer.
- . Reposo en cama prolongado.
- . Arritmia, infarto o insuficiencia cardíaca.
- . Hipercoagulabilidad.
- . Obesidad.
- . Enfermedad inflamatoria.
- . Gestación o ingesta de anovulatorios.

ESTUDIO PREVIO RECOMENDADO

1.- Se hará el mismo estudio de coagulación preoperatorio, a saber:

- Tiempo de protrombina.
- Tiempo parcial de tromboplastina activada.
- Cuantificación de fibrinógeno.
- Recuento de plaquetas.

2.- En la anamnesis se pondrá especial énfasis en la posible ingesta de aspirina u otros antiagregantes plaquetarios o de anticoagulantes (heparina y cumarínicos).

En caso positivo se recomienda consultar al Servicio de Hematología y Hemoterapia.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO RECOMENDADO

Grupo de Riesgo Moderado

Heparina de bajo peso molecular: se administra por vía subcutánea comenzando 12 horas antes de la intervención quirúrgica, continuando cada 24 horas durante 12-20 días o hasta deambulación completa del paciente si no lo hace al vigésimo día.

DOSIS:

- Fraxiparina: 7.500 u Xa (0.3 mL)
- Fragmin: 2.500 u. Xa.
- Clexane: 20 mg.
- Boxol: 2.500 u. Xa.

Grupo de Alto Riesgo

a) Menos de 70 Kg de peso:

Heparina de bajo peso molecular: se administra por vía subcutánea comenzando 13 horas de terminada la intervención y continuando con 1 dosis cada 24 horas hasta deambulación completa (como mínimo 20 días).

DOSIS:

- Fraxiparina: 7.500 u. antes y después de la intervención.
7.500 u. cada 24 horas a continuación hasta el 4º día en que se aumenta a 10000 u./24 horas.
- Fragmin: 2.500 u. antes y después de la intervención.
2.500 u. cada 24 horas a continuación hasta el 4º día en que se aumenta a 5.000 u./24 horas.
- Clexane: 20 mg. antes y después de la intervención.
20 mg. cada 24 horas a continuación hasta el 4º día en que se aumenta a 40 mg./24 horas.
- Boxol: 2.500 u. antes y después de la intervención.
2.500 u. cada 24 horas a continuación hasta el 4º día en que se aumenta a 5.000 u./24 horas.

b) Más de 70 kg de peso:

Heparina de bajo peso molecular: se administra por vía

subcutánea comenzando 12 horas antes de intervención quirúrgica, repitiendo la misma dosis a las 12 horas de terminada la intervención y continuando con 1 dosis cada 24 horas hasta deambulacion completa (como mínimo 20 días).

DOSIS:

- Fraxiparina: 7.500 u antes y después de la intervención.
10.000 u. cada 24 horas a continuación.
- Fragmin: 2.500 u. antes y después de la intervención.
5.000 u. cada 24 horas a continuación.
- Clexane: 20 mg. antes y después de la intervención.
40 mg. cada 24 horas a continuación.
- Boxol: 2.500 u. antes y después de la intervención.
5.000 u. cada 24 horas a continuación.

En los casos de prótesis de cadera se debe añadir un antiagregante plaquetario a partir del 4º día: acetil-salicilato 30 mg/día en los pacientes de más de 70 kg y 20 mg/día en los pacientes de menos de 70 kg/día. Se administrará el mismo tiempo que la heparina.

Si el paciente pesa más de 100 kg se debe personalizar a partir de las 24 horas, utilizando 50 Unidades Internacionales por kg/peso/día.

TIPO	PRESENTACION	UNIDADES INTERNACIONALES
Fraxiparina	7.500 u Xa/0.3 mL	3.000 U.I.
	10.000 u Xa/0.4 mL	4.100 U.I.
	15.000 u Xa/0.6 mL	6.150 U.I.
Fragmin	2.500 U.I./0.2 mL	2.500 U.I.
	5.000 U.I./0.2 mL	5.000 U.I.
Boxol	2.500 U.I./0.2 mL	2.500 U.I.
	5.000 U.I./0.2 mL	5.000 U.I.
Clexane	20 mg/0.2 mL	2.000 U.I.
	40 mg/0.2 mL	4.000 U.I.

12. ANEXO III

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

BOLETIN TERAPEUTICO

MARZO 95

Edita: SERVICIO DE FARMACIA Centro de Información de Medicamentos Papel ecológico 100%.

La enfermedad tromboembólica es una causa frecuente de morbi-mortalidad en pacientes hospitalizados. La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) si no se adopta ninguna medida profiláctica puede alcanzar hasta un 25% en los pacientes de cirugía general y un 50% en los pacientes de cirugía ortopédica.

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

Las principales consecuencias de la evolución de la TVP son el síndrome postrombótico y el embolismo pulmonar (EP). El primero se produce por deterioro o incompetencia valvular y menos frecuentemente por persistencia de la trombosis. Aparece en el 50% de los pacientes que no recibieron profilaxis y que fueron sometidos a cirugía electiva de cadera al cabo de 2 años y en el 70% al cabo de 5 años (1). Estos procesos tienen importantes repercusiones socio-económicas como son la incapacidad laboral, la pérdida de independencia del enfermo y el aumento del gasto sanitario.

Por otro lado, un estudio reciente en el Reino Unido ha llegado a la conclusión de que el 10% de las muertes ocurridas en un Hospital General fueron debidas al EP (2). Acorde con ello, estudios de autopsia muestran que el embolismo pulmonar masivo representa 5-10% de las muertes hospitalarias (3).

El EP tiene un difícil diagnóstico clínico, muchas veces aparece asintomático y sin ninguna trombosis venosa profunda manifiesta. Un 50% no presenta previamente ningún síntoma de trombosis venosa, por ello el mejor "tratamiento" del EP es la profilaxis primaria de TVP. En general, el EP sobreviene en las dos primeras semanas del postoperatorio, aunque cada vez aparece más frecuentemente tras el alta hospitalaria (4).

La aplicación de medidas profilácticas ha logrado disminuir la mortalidad y morbilidad asociadas a la enfermedad tromboembólica (5) (Tabla 1).

El uso de heparinas fue en un tiempo controvertido, hasta que Collins y col. en 1988 (6) valoraron 70 ensayos clínicos randomizados en los que utilizaba 5.000 UI de heparina no fraccionada subcutánea, desde varias horas antes de la operación cada 8 ó 12 horas, durante al menos 7-10 días hasta el alta, aunque últimamente se recomienda prolongar el tratamiento hasta 1 semana después de la deamputación (Tabla 2). Los resultados conjuntos de este meta-análisis y de un estudio multicéntrico internacional anterior (7) (aproximadamente 16.000 pacientes) mostraron los beneficios de la profilaxis. La heparina a bajas dosis redujo significativamente la TVP y la mortalidad por EP en los pacientes de cirugía urológica, ortopédica electiva, traumatológica ortopédica y general.

Para reconocerse la validez de las heparinas no fraccionadas, aparecieron las heparinas de bajo peso molecular, obtenidas por fraccionamiento de las anteriores. Entre ambas se han observado una serie de diferencias, las heparinas de bajo peso molecular tendrían una:

- 1.- Inhibición dirigida fundamentalmente el factor Xa de la coagulación.
- 2.- Pequeña variación en los tiempos de tromboplastina parcial activada.
- 3.- Acción antitrombótica más prolongada.
- 4.- Menor alteración de la agregación plaquetaria.
- 5.- Menor actividad lipolítica.
- 6.- Alta biodisponibilidad al administrarlas vía subcutánea.

A pesar de estas diferencias, hay que decir que meta-análisis actuales (8,9) no han sido resolutivos para establecer diferencias concluyentes entre las heparinas.

Aunque existen otros métodos profilácticos de la trombosis venosa profunda (la compresión neumática ha sido muy estudiada (3)), actualmente la heparina es el método de elección por ser el más eficaz, el más accesible a la práctica habitual en nuestro sistema sanitario, por la poca disponibilidad de los métodos físicos y por ser el más seguro ante el mayor número de reacciones adversas que presentan dextranos y anticoagulantes orales. Junto a las heparinas puede ser empleada la compresión gradual, siendo más apropiada esta combinación en pacientes de alto riesgo o en la cirugía abdominal aguda.

Para los pacientes de moderado o alto riesgo, en los que las heparinas estén contraindicadas, se recomienda la compresión intermitente, la compresión gradual, o ambas como métodos profilácticos.

INCIDENCIAS DE TVP DESPUES DE CIRUGIA GENERAL MAYOR

No profilaxis	25.1	(23.9 - 26.5)
Bajas dosis de heparina	8.7	(7.8 - 9.7)
Compresión elástica	9.3	(6.4 - 13.3)
Compresión neumática intermitente ..	9.9	(6.9 - 13.9)
Dextrano	16.6	(13.1 - 18.4)
Aspirina	20.4	(16.5 - 25.0)

Tabla 1. De Thromboembolic Risk factors (THRIFT) consensus Group, BMJ 305: 567-574.

REDUCCION DEL EMBOLISMO PULMONAR Y MORTALIDAD CON DOSIS BAJAS DE HEPARINA

	Pacientes	EP no mortal	EP mortal	Hemorr	Otras muertes
MORTAL					
CONTROL	7.239	146 (2.0%)	55 (0.8%)	6	226
HEPARINA	7.379	105 (1.3%)	19 (0.2%)	8	216
REDUCCION		40%	63% (p<0.0001)	N.S.	N.S.

Tabla 2. (Collins y col. 1988)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Monasterio J. Datos epidemiológicos de la enfermedad tromboembólica y profilaxis con heparina estandar no fraccionada. *Farm Clin* 1990; 7 (3): 185-90.
- 2.- Thromboembolic risk factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567-74.
- 3.- Anderson FA, Jr; Wheeler B; Goldberg RJ; Hosmer DW; Forcier A; Panwarhan NA. Physician Practices in the Prevention of Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med* 1991; 115: 591-5.
- 4.- Oliver MD; Henri MD; Francois MD; Adrien MD. Postoperative Pulmonary Embolism After Hospital Discharge. *Arch Surg* 1992; 127: 310-3.
- 5.- Dismuke SE; Warner EH. Pulmonary Embolism as Cause of Death. *JAMA* 1986; 255 (15): 2039-42.
- 6.- Collins R; Scrimgeour A; Yusuf S; Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
- 7.- Clagett G; Reisch J. Prevention of Venous Thromboembolism in General Surgical Patients. *Ann Surg* 1988; 227-240.
- 8.- Nurmohamed MT; Rosendal FR; Büller HR; Dekker E; Hommes DW; Vandebroucke JOP; Briët E. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-6.
- 9.- Leizorovicz A; Haugh MC; Chapuis FR; Samama MM; Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992; 305: 913-20.

Fosco Luis Pérez, Blanco
Estudio de utilización sobre la
propiedad transmutatoria. Evolu-
ción de la intervención
Apto con Rueda

25 Septiembre 96

Jose A. Durán

